

## **ANEXA I**

**LISTA NUMELOR, FORMELOR FARMACEUTICE, DOZELOR MEDICAMENTULUI,  
CĂILOR DE ADMINISTRARE, DEȚINĂTORILOR AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

| <b><u>Statul membru</u></b> | <b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u></b>      | <b><u>Numele inventat</u></b> | <b><u>Concentrația</u></b> | <b><u>Forma farmaceutică</u></b>              | <b><u>Calea de administrare</u></b> | <b><u>Conținutul</u></b> |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Austria                     | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria | Artok                         | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria | Lornox                        | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria | Xefo                          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria | Artok                         | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria | Xefo                          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark      | Xefo Rapid                    | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria | Lornoxicam “Nycomed”          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria | Xefo                          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
| Belgia                      | Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgia | Xefo                          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgia | Xefo                          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgia | Xefo Acute                    | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgia | Xefo                          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
| Bulgaria                    | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria | Xefo                          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria | Xefo                          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria | Xefo                          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
| Republica Cehă              | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria | Xefo                          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria | Xefo                          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria | Xefo                          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |

| <b><u>Statul membru</u></b> | <b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u></b>                | <b><u>Numele inventat</u></b> | <b><u>Concentrația</u></b> | <b><u>Forma farmaceutică</u></b>              | <b><u>Calea de administrare</u></b> | <b><u>Conținutul</u></b> |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Danemarca                   | Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Danemarca              | Lornoxicam “Nycomed”          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Danemarca              | Xefo                          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Danemarca              | Lornoxicam “Nycomed”          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Danemarca              | Xefo                          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Danemarca              | Xefo Rapid                    | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Danemarca              | Lornoxicam “Nycomed”          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Danemarca              | Xefo                          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
| Estonia                     | Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia                            | Xefo                          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia                            | Xefo                          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia                            | Xefo Rapid                    | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia                            | Xefo                          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
| Germania                    | Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Danemarca              | Lornoxicam “Nycomed”          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Germania | Telos                         | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Danemarca              | Lornoxicam “Nycomed”          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Germania | Telos                         | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
| Grecia                      | Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece          | Xefo                          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Grecia          | Xefo                          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Grecia          | Xefo Rapid                    | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |

| <b><u>Statul membru</u></b> | <b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u></b>                            | <b><u>Numele inventat</u></b> | <b><u>Concentrația</u></b> | <b><u>Forma farmaceutică</u></b>              | <b><u>Calea de administrare</u></b> | <b><u>Conținutul</u></b> |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Grecia                      | Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Grecia                      | Xefo                          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
| Ungaria                     | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria                       | Xefo                          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria                       | Xefo                          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria                       | Xefo                          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
| Italia                      | Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italia | Taigalor                      | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italia | Xefo                          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italia | Taigalor                      | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italia | Xefo                          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
| Letonia                     | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria                       | Xefo                          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria                       | Xefo                          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia                                        | Xefo Rapid                    | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria                       | Xefo                          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
| Lituania                    | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria                       | Xefo                          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria                       | Xefo                          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia                                        | Xefo Rapid                    | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria                       | Xefo                          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
| Luxemburg                   | Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgia                       | Xefo                          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgia                       | Xefo                          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |

| <b><u>Statul membru</u></b> | <b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u></b>                                | <b><u>Numele inventat</u></b> | <b><u>Concentrația</u></b> | <b><u>Forma farmaceutică</u></b>              | <b><u>Calea de administrare</u></b> | <b><u>Conținutul</u></b> |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Luxemburg                   | Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgia                           | Xefo Acute                    | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgia                           | Xefo                          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
| Portugalia                  | Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia                   | Acabel                        | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia                   | Bosporon                      | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia                   | Acabel                        | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia                   | Bosporon                      | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia                   | Acabel Rapid                  | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia                   | Bosporon Rapid                | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia                   | Acabel                        | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
|                             | Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia                   | Bosporon                      | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
|                             | Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia                   | Bosporon                      | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
| România                     | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria                           | Xefo                          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria                           | Xefo                          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria                           | Xefo                          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
| Spania                      | Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spania                      | Acabel                        | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spania | Bosporon                      | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spania                      | Acabel                        | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spania | Bosporon                      | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spania                      | Acabel Rapid                  | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spania | Bosporon Rapid                | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |

| <b><u>Statul membru</u></b> | <b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u></b>                                | <b><u>Numele inventat</u></b> | <b><u>Concentrația</u></b> | <b><u>Forma farmaceutică</u></b>              | <b><u>Calea de administrare</u></b> | <b><u>Conținutul</u></b> |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Spania                      | Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spania                      | Acabel                        | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
| Suedia                      | Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Suedia                               | Xefo                          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Suedia                               | Xefo                          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Suedia                               | Xefo Akut                     | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Suedia                               | Xefo                          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |
| Marea Britanie              | Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, Marea Britanie | Xefo                          | 4 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 4 mg                     |
|                             | Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, Marea Britanie | Xefo                          | 8 mg                       | Comprimat filmat                              | Orală                               | 8 mg                     |
|                             | Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, Marea Britanie | Xefo                          | 4 mg/ml                    | Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă | Intravenoasă<br>Intramusculară      | 8 mg                     |

## **ANEXA II**

### **CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI CRITERII DE MODIFICARE A REZUMATELOR PRIVIND CARACTERISTICILE, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL PRODUSULUI, PREZENTATE DE EMEA**

## CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

### REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A PRODUSULUI MEDICAMENTOS XEFO ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (vezi Anexa I)

Lornoxicam (Xefo și denumirile sale asociate) este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) din clasa oxicamilor care este aprobat și comercializat pentru tratamentul durerii severe și moderate. Lornoxicam este disponibil sub formă de tablete filmate de 4 mg și 8 mg, tablete filmate cu eliberare rapidă de 8 mg și sub formă de pulbere și solvent pentru prepararea soluției injectabile de 4 mg/ml pentru administrare intramusculară și intravenoasă.

Produsul mai sus menționat, Xefo și denumirile sale asociate, nu are aceleași informații despre produs (Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), prospect (P) și etichetă) în toate statele membre ale UE în ceea ce privește de exemplu indicațiile, posologia, contraindicațiile reacțiile adverse și secțiunile pentru recomandările de utilizare.

Datorită deciziilor naționale divergente luate de statele membre în ceea ce privește autorizația produsului mai sus menționat, compania Nycomed Danmark ApS a notificat EMEA despre o sesizare oficială în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, pentru a rezolva divergențele dintre informațiile naționale autorizate despre produs (RCP, prospecte și etichete) în ceea ce privește produsul mai sus menționat, armonizând astfel informațiile despre produs (RCP, prospecte și etichete) și documentația de calitate în UE.

- **Probleme de calitate**

De asemenea, pentru a ajunge la o înțelegere asupra părții principale referitoare la calitate din RCP (durata de depozitare, condiții de păstrare), CHMP a armonizat și documentația de calitate referitoare la un număr de probleme minore legate de substanța medicamentoasă și de controlul și comercializarea produsului final.

- **Probleme de eficacitate**

#### **Indicația terapeutică – durerea**

Programul de cercetare clinică pentru efectul lornoxicam asupra durerii a cuprins 27 de studii. Datele înaintate despre eficacitatea asupra durerii au fost concentrate pe metaanalizele din 12 studii placebo controlate (incluzând parțial și controalele active). [\[a se vedea tabelul de mai jos\]](#)

**Tabel 4 Studii incluse în metaanalize**

| Studiul de referință nr. | Calea de administrare | Parametrii utilizați |      |     | Incluse în metaanalize |    |    |
|--------------------------|-----------------------|----------------------|------|-----|------------------------|----|----|
|                          |                       | TOTPAR               | SPID | IMP | 1.                     | 2. | 3. |
| <a href="#">CT01</a>     | Orală                 | X                    | X    | X   | X                      | X  | X  |
| <a href="#">CT02</a>     | Orală                 | X                    | X    | X   |                        | X  | X  |
| <a href="#">CT03</a>     | Orală                 | X                    | X    | X   |                        | X  | X  |
| <a href="#">CT14</a>     | Orală                 | X                    | X    | X   | X                      | X  | X  |
| <a href="#">CT25-2</a>   | IM                    |                      |      | X   |                        |    | X  |
| <a href="#">CT32</a>     | Orală                 | X                    |      | X   |                        | X  | X  |
| <a href="#">CT50</a>     | Orală                 |                      |      | X   |                        |    | X  |
| <a href="#">CT51</a>     | Orală                 |                      |      | X   |                        |    | X  |
| <a href="#">CT70</a>     | IV                    |                      | X    | X   |                        |    | X  |
| <a href="#">CT78</a>     | Orală                 | X                    | X    | X   | X                      | X  | X  |
| <a href="#">CT85</a>     | IM/orală              | X                    | X    |     |                        | X  | X  |
| <a href="#">CT87</a>     | IM                    | X                    | X    | X   |                        |    | X  |

TOTPAR = *total pain relief* [remisiunea totală a durerii], SPID = *sum of pain intensity differences* [suma diferențelor de intensitate a durerii] IMP = *overall impression* [efect general]

A fost realizată o metaanaliză alcătuită din trei părți pentru a evalua efectul analgezic general al lornoxicamului. Această metaanaliză s-a limitat la studiile placebo controlate, așa cum a fost menționat și de către DAC, scopul acestei analize fiind evaluarea unei diferențe față de placebo. [Tab. 4].

## **Discuții generale asupra metaanalizelor**

### **Metaanaliza 1**

Această metaanaliză a cuprins doar 3 studii despre chirurgia molarului trei (CT01, CT14, CT78) cu lornoxicam administrat oral. Din metaanaliza 1 au fost excluse trei studii despre chirurgia molarului trei. Motivul excluderii studiului CT32 nu este clar (a fost inclus în metaanaliza 2; postoperator au fost administrate doze unice). Studiul CTX 87 a fost exclus deoarece dozele unice de 4-20 mg de LNX au fost administrate i.m.

Un singur studiu (CT78) a inclus doze de 16 și 32 mg pentru evaluarea relației doză-răspuns la doze de până la 32 mg, ceea ce reduce relevanța relației doză-răspuns, deoarece relația doză-răspuns la doze peste 8 mg de LNX este bazată doar pe un singur studiu.

În studiul CT01 dozele de 2 mg și 4 mg nu au avut efecte semnificativ diferite asupra TOTPAR și PPRA față de placebo. O reducere netă a intensității durerii față de placebo a fost obținută doar cu doze peste 8 mg de LNX per os. (doza de 8 mg din studiul CT01). În ceea ce privește parametrul SPID nu a fost observată nicio diferență.

### **Metaanaliza 2**

A doua metaanaliză a cuprins șapte studii (CT01, CT02, CT03, CT14, CT32 CT78 și CT85) cu lornoxicam administrat oral, totalizând 1581 de pacienți. 4 din 7 studii au evaluat eficacitatea asupra durerii legate de chirurgia molarului trei (iar trei din aceste studii au fost incluse deja în metaanaliza 1).

Doar 2 studii din 7 au inclus doze de 16 mg și doar 1 studiu din 7 a inclus doze de 32 mg. Interpretarea dependenței de doză pentru dozele de până la 16 mg se bazează pe două studii. Studiul CT85 a folosit doar o singură doză orală de 8 mg de LNX.

Pentru dozele de 4 mg și peste de LNX per os efectul asupra TOTPAR a fost semnificativ diferit față de placebo în această metaanaliză, deși ar trebui totuși notat că în 2 din 7 studii (CT01 și CT03) doza de 4 mg de LNX nu a avut un efect semnificativ diferit față de placebo asupra remisiunii totale a durerii. În studiul CT02 nu a existat nicio diferență majoră în ceea ce privește efectul asupra TOTPAR între grupurile din populația ITT, dar a existat între placebo și tratamentul activ în populația PP.

O comparație a nivelelor de importanță între datele originale și metaanaliza 2 nu a fost efectuată și lipsește în răspuns.

### **Metaanaliza 3:**

A treia metaanaliză asupra efectului general al celor 12 studii de tip placebo controlat, dublu-orb despre eficacitatea lornoxicam a inclus 1 studiu despre administrarea parenterală (i.m.) a LNX (CT87) și 2 studii cu administrări multiple i.v. (CT25-2, CT70). Din cauza diferenței de farmacocinetică între administrarea orală și administrarea i.m sau i.v. interpretarea datelor este discutabilă și nu este în favoarea administrării orale. În plus, utilizarea ca obiectiv a efectului general, care a fost folosit ca obiectiv secundar în toate studiile din metaanaliza 3, nu susține în mod convingător abordarea DAC pentru o indicație generală pentru înlăturarea durerii. Prin urmare,

metaanaliza 3 nu contribuie în mod esențial la cerința DAC pentru utilizarea fără restricții a lornoxicamului în tratamentul durerii.

Justificarea pentru combinarea datelor obținute în urma administrării p.o. și i.m. din metaanaliza 3 este neconvingătoare. Deoarece lornoxicam este absorbit mai rapid și atinge o C<sub>max</sub> mai mare după administrarea i.m. decât după administrarea orală, combinarea datelor despre eficacitate în urma administrării i.m. și orale nu pare a fi justificată. Pe de altă parte, parametrul IMP (efectul general) analizat în metaanaliza 3 este un parametru slab al eficacității și care poate fi considerat doar auxiliar analizei TOTPAR, iar evaluarea eficacității trebuie să se bazeze în principal pe metaanalizele 1 și 2. Din acest motiv o nouă metaanaliză 3 doar cu date despre administrarea p.o. nu aduce informații suplimentare.

### **Indicație terapeutică – durerea reumatică (AR)**

La pacienții care suferă de artrită reumatoidă (AR) au fost realizate 11 studii despre lornoxicam, inclusiv studii clinice de fază II și III, 9 controlate și 2 necontrolate.

În doar 4 din aceste studii, considerate a fi aplicabile pentru o analiză generală științifică sigură a datelor metaanalitice ale eficacității, au apărut dificultăți de interpretare a informațiilor datorită diferențelor de metodologie aplicată cum ar fi regimurile de dozare, design-ul studiilor și duratele de tratament. Au fost excluse din analiză studiile care nu investigau doza recomandată fie de 4 mg de trei ori pe zi, fie de 8 mg de două ori pe zi.

Scopul analizei generale (metaanalizei) a fost compararea eficacității dozelor diferite de lornoxicam cu medicamente comparatoare sau cu placebo, la un grup de pacienți cu AR.

### **Discuții generale privind AR**

În ceea ce privește AR se pot rezuma următoarele:

Lornoxicam în doză de 4 mg de trei ori pe zi și 8 mg de două ori pe zi este eficient pentru tratamentul simptomatic al AR.

Deoarece pentru 8 mg de lornoxicam de două ori pe zi a fost obținută o eficacitate uniformă, această doză este considerată doza maximă pentru AR.

Lornoxicam în doză de 4 mg de trei ori pe zi sau 8 mg de două ori pe zi este cel puțin la fel de eficient ca diclofenacul în doză de 50 mg de trei ori pe zi sau ca naproxenul în doză de 500 mg de două ori pe zi.

Tratamentul AR a fost aprobat de 16/16 state membre (AT, BE, CZ, DE, DK, EE, ES, GR, HU, IT, LT, LV, PT, SE, UK). Dozele recomandate în RCP pentru tabletele filmate de 8 mg sunt susținute de datele prezentate.

### **Indicație terapeutică – osteoartrita (OA)**

La pacienții care suferă de osteoartrită au fost realizate opt studii clinice placebo controlate și/sau cu un medicament de referință. Datorită diferențelor între design-ul studiilor și regimurile de dozare, doar 4 din aceste studii (CT18, CT33, CT63, CT80) au fost selectate pentru o evaluare retrospectivă completă. Durata tratamentului orb a fost de 4 săptămâni pentru studiile CT18 și CT80 și de 12 săptămâni pentru CT33 și CT63. Din această cauză analizele statistice au fost limitate la o fază de 4 săptămâni de tratament care, conform ghidurilor internaționale, este adecvată pentru a evalua eficacitatea medicamentelor AINS în OA. În cazul încheierii premature a tratamentului, a fost aleasă ultima evaluare.

DAC a considerat ca studii pivot studiul CT80, comparând cu placebo dozele de 4 mg de trei ori pe zi și 8 mg de două ori pe zi și studiul CT63, comparând aceleași doze cu 50 mg diclofenac de trei ori pe zi.

## **Discuții generale privind OA**

În ceea ce privește OA se pot rezuma următoarele:

Lornoxicam în doză de 8 mg de două ori pe zi (16 mg) este mai eficient decât placebo.

Lornoxicam în doză 8 mg de două ori pe zi este cel puțin la fel de eficient ca diclofenacul în doză de 50 mg de trei ori pe zi sau ca naproxenul în doză de 500 mg de două ori pe zi.

Tratamentul osteoartritei a fost aprobat de 14/16 state membre (AT, BE, CZ, DE, DK, ES, GR, HU, LT, LV, PT, SE, UK). Tratamentul osteoartritei nu a fost aprobat de 2/16 State Membre (EE, IT). Dozele recomandate în RCP pentru tabletele filmate de 8 mg sunt susținute de datele prezentate.

## **Recomandările din RCP**

### **Indicații terapeutice – Secțiunea 4.1 a RCP**

Indicațiile terapeutice au fost aprobate pentru următoarele forme farmaceutice și concentrații de lornoxicam

- Lornoxicam, **tablete filmate de 4 mg și 8 mg**  
*- Remisiunea pe termen scurt a dureri acute ușoare și moderate*  
*- Tratamentul simptomatic al durerii și inflamației în osteoartrită.*  
*- Tratamentul simptomatic al durerii și inflamației în artrita reumatoidă*
- Lornoxicam, **8 mg pulbere și solvent pentru prepararea de soluție injectabilă**  
*Remisiunea pe termen scurt a dureri acute ușoare și moderate*
- Lornoxicam, **tablete filmate cu eliberare rapidă de 8 mg**  
*Remisiunea pe termen scurt a dureri acute ușoare și moderate*

### **Posologie – Secțiunea 4.2**

- Lornoxicam, **tablete filmate de 4 mg și 8 mg**  
*8-6 mg lornoxicam zilnic divizat în 2 sau 3 prize. Doza zilnică maximă recomandată este de 16 mg.*
- Lornoxicam, **8 mg pulbere și solvent pentru prepararea de soluție injectabilă**  
*Doza recomandată: 8 mg intravenos sau intramuscular. Doza zilnică nu trebuie să depășească 16 mg. Unii pacienți pot necesita încă o administrare de 8 mg în primele 24 de ore.*
- Lornoxicam, **tablete filmate cu eliberare rapidă de 8 mg**  
Recomandarea dozei pentru LNX-QR se sprijină pe rezultatele studiilor despre administrarea intramusculară a LNX și pe studiul comparativ cu diclofenacul potasic în durerea acută lombară, LO-030-IN. Inițierea tratamentului durerii acute cu o doză mare de AINS (de exemplu doză dublă) este o practică comună și are ca scop obținerea unei reduceri semnificative a durerii încă de la începutul tratamentului.

Nu a fost pe deplin demonstrat faptul că după administrarea inițială de 16 mg de lornoxicam cu eliberare rapidă (QR) urmată de 8 mg după 12 ore în prima zi de tratament se obțin rezultate semnificativ mai bune decât prin administrarea de 8 mg de LNX-QR de două ori pe zi. (Profilul farmacocinetic pentru o singură doză de lornoxicam 8 mg i.m. este comparabil cu cel al dozei orale de 8 mg de lornoxicam – QR)

S-a demonstrat că o doză inițială de 16 mg lornoxicam administrată i.m., urmată de o doză de 8 mg este mai eficientă și sigură la pacienții cu durere după o intervenție chirurgicală (studiul CT89). În mod asemănător, o doză orală inițială de 16 mg lornoxicam administrată în studiul LD-030-IN, urmată de o doză secundară de 8 mg în prima zi s-a dovedit a fi eficientă și sigură la pacienții cu durere acută lombară. Pornind de la aceste informații se pare că este justificată administrarea unei doze inițiale mari de lornoxicam – QR. Răspunsul DAC este considerat acceptabil și nu sunt necesare informații suplimentare.

Pentru durerea acută posologia acceptată este:

*8-16 mg de lornoxicam administrate în doze de 8 mg. În prima zi de tratament se poate administra o doză de 16 mg urmată după 12 ore de 8 mg. După prima zi de tratament doza maximă zilnică recomandată este de 16 mg.*

*Tabletele filmate de lornoxicam cu eliberare rapidă sunt destinate administrării orale și trebuie luate cu un pahar de lichid.*

▪ Pentru toate formele farmaceutice și concentrațiile de lornoxicam  
Următoarea formulare a fost inclusă ca fiind acceptată de PhVWP (Pharmacovigilance Working Party) [Grupul de lucru pentru farmacovigilență] în ianuarie 2007:  
*Efectele adverse pot fi reduse prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă durată necesară pentru controlul simptomelor (a se vedea secțiunea 4.4)*

#### **Atenționări și precauții particulare pentru folosire – Secțiunea 4.4**

▪ Pentru toate formele farmaceutice și concentrațiile de lornoxicam  
Următoarea formulare a fost inclusă ca fiind acceptată de PhVWP în octombrie 2005 și ianuarie 2007:  
*Efectele adverse pot fi reduse prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă durată necesară pentru controlul simptomelor (vezi secțiunea 4.2, și efectele GI și asupra aparatului cardiovascular de mai jos)*

*Sângerare gastrointestinală, ulcerație și perforație: Sângerarea GI, ulcerația sau perforația, care pot fi fatale, au fost raportate după tratamentul cu AINS, în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome premergătoare sau un istoric de afecțiuni severe GI.*

*Riscul sângerării GI, ulcerației sau perforației crește cu creșterea dozei de AINS, la pacienții cu istoric de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi secțiunea 4.3), și la pacienții în vârstă. Acești pacienți ar trebui să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. Pentru acești pacienți și, de asemenea, pentru pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetic salicilic sau alte medicamente care cresc riscul gastrointestinal (vezi mai jos și secțiunea 4.5) ar trebui luată în considerare combinarea terapiei cu agenți protectori (de exemplu misoprostol sau inhibitori de pompă protonică). Se recomandă monitorizarea clinică regulată.*

*Pacienții cu istoric de toxicitate GI, mai ales vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptom abdominal neobișnuit (în special sângerarea GI) mai ales în stadiile inițiale ale tratamentului.*

*Trebuie luate măsuri de precauție mai ales la pacienții care primesc concomitent alte medicamente care cresc riscul de ulcerație sau sângerare, cum ar fi corticosteroizii orali, anticoagulante ca de exemplu warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină sau agenți antiplachetari cum ar fi acidul acetilsalicilic (vezi secțiunea 4.5).*

*Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare sângerarea GI sau ulcerația la pacienții care primesc lornoxicam.*

*AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu istoric de afecțiuni gastrointestinale (colită ulceroasă, boală Crohn) deoarece boala se poate exacerba (vezi secțiunea 4.8)*

*Vârstnicii prezintă o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, mai ales pentru sângerarea gastrointestinală și perforație care pot fi fatale.*

.....

*Pacienții cu istoric de hipertensiune și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară sau moderată trebuie monitorizați adecvat, deoarece în urma tratamentului cu AINS au fost raportate retenția de lichide și edemele.*

*Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează ca utilizarea anumitor AINS (în special la doze mari și pentru tratamentul de lungă durată) se poate asocia cu creșterea ușoară a riscului de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) Nu există suficiente informații pentru a exclude acest risc în cazul lornoxicamului.*

*Pacienții cu hipertensiune necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boala cardiacă ischemică activă, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară nu trebuie tratați cu lornoxicam decât după o analiză atentă. O analiză asemănătoare trebuie făcută și înaintea inițierii tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru afecțiuni cardiovasculare (de exemplu hipertensiune, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).*

#### **Sarcina și lactația – Secțiunea 4.6**

S-a convenit să fie inclus următorul enunț:

*Lornoxicam este contraindicat în trimestrul trei de sarcină și nu trebuie folosit în timpul sarcinii în primul și al doilea trimestru deoarece nu sunt disponibile informații clinice despre sarcinile expuse la acest tratament.*

#### **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje – Secțiunea 4.7**

S-a căzut de acord să fie inclus următorul enunț:

*Pacienții care acuză amețelă și/sau somnolență în timpul tratamentului cu lornoxicam trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.*

#### **Proprietăți farmacodinamice – Secțiunea 5.1**

Divergențele dintre SM în ceea ce privește descrierea proprietăților farmacodinamice au fost armonizate.

#### **Proprietăți farmacocinetice – Secțiunea 5.2**

Divergențele dintre SM în ceea ce privește descrierea proprietăților farmacocinetice au fost armonizate. Acumularea lornoxicamului administrat în doze mari (12 mg/zi sau 16 mg/zi) la pacienții care prezintă afecțiune cronică hepatică, așa cum s-a constatat în studiul CT13, a fost descrisă în RCP:

*Nu există schimbări semnificative ale profilului cinetic al lornoxicamului la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, cu excepția acumulării medicamentului după 7 zile de tratament cu doze zilnice de 12 și 16 mg la pacienții cu afecțiune cronică hepatică.*

#### **Date preclinice de siguranță – Secțiunea 5.3**

Divergențele dintre SM au fost armonizate.

- **Probleme de siguranță**

#### **Baza de date despre siguranță, numărul pacienților și expunere**

Baza de date despre siguranță (safety database=SDB) cuprinde toate studiile despre lornoxicam efectuate sub controlul companiei Nycomed Pharma (au fost incluse și studii efectuate de părți terțe) totalizând 12 570 de pacienți din care 7 427 au primit lornoxicam.

SDB cuprinde informații din 103 studii clinice, inclusiv 57 studii de tip dublu-orb, 4 studii de tip simplu-orb și 50 de studii deschise din care 8 au urmat unor studii randomizate.

Peste 12 000 de pacienți au fost cuprinși în cele 103 studii din care 43 au fost clasificate drept studii de fază I cu 810 pacienți. Lornoxicam a fost testat în 34 studii despre durere pe 7 761 pacienți. Afecțiunile reumatologice clasice au fost investigate în 26 studii pe 3 621 pacienți: 12 studii despre artrita reumatoidă (AR), 8 studii despre osteoartrita (OA), 3 studii despre ambele afecțiuni și 3 despre alte afecțiuni reumatologice (de exemplu spondilita anchilopoetică (SA), reumatismul nearticular și guta acută). 57,8% din numărul total de pacienți (7 046/12 192) au primit lornoxicam (a se vedea tabelul de mai jos).

**Tabel Numărul de pacienți în funcție de indicație și tratament**

| Indicație (#)     | Lornoxicam | Placebo | Comparator | Total  |
|-------------------|------------|---------|------------|--------|
| Faza I (43)       | 626        | 62      | 122        | 810    |
| Durere (34)       | 4.065      | 718     | 2.978      | 7.761  |
| Reumatologie (26) | 2.355      | 474     | 792        | 3.621  |
| Total (103)       | 7.046      | 1.254   | 3.892      | 12.192 |

Date din appendicele la tabelul nr. 2.7.4.1.1

### Evenimente adverse

Tabelul de mai jos arată procentul pacienților cu reacții adverse (RA) în ordinea incidenței per clasificare a sistemelor de organe (SOC, WHO), doza de lornoxicam și indicații. Un total de 21% din pacienți au avut cel puțin o reacție adversă. Incidența în funcție de doză a fost: 17,0% (8 mg), 27,0% (12 mg) și 22,7% (16 mg). Pentru toate medicamentele AINS, reacțiile adverse gastrointestinale (GI) au fost cele mai frecvente (14%), urmate de reacțiile adverse de la nivelul sistemului nervos central (SNC), al sistemului nervos periferic (SNP), reacții adverse psihice (psi) (6%), alte reacții adverse (2%), ale întregului organism (2%) și tegumentare (1%). Reacțiile adverse legate de alte sisteme și organe au apărut la mai puțin de 1% din pacienți.

**Tabel Incidența reacțiilor adverse raportate pentru lornoxicam în funcție de SOC, indicație și doză**

| Indicație<br>doza de lornoxicam     | Durere |       |       |       |      |       | Reumatologie |      |       |       |      |       | Total |
|-------------------------------------|--------|-------|-------|-------|------|-------|--------------|------|-------|-------|------|-------|-------|
|                                     | Mică   | 8 mg  | 12 mg | 16 mg | Mare | Total | Mică         | 8 mg | 12 mg | 16 mg | Mare | Total | Total |
| Nr. pacienți expuși                 | 604    | 1.265 | 587   | 1.054 | 467  | 3.908 | 285          | 841  | 575   | 698   | 167  | 2.352 | 6.260 |
| Procent pacienți cu reacții adverse | 14     | 14    | 24    | 21    | 22   | 18    | 20           | 22   | 30    | 26    | 22   | 26    | 21    |
| Gastrointestinale                   | 5      | 7     | 19    | 14    | 15   | 11    | 12           | 15   | 21    | 21    | 15   | 18    | 14    |
| SNC, SNP, psi                       | 9      | 5     | 6     | 6     | 4    | 6     | 6            | 6    | 8     | 3     | 1    | 6     | 6     |
| Altele                              | 1      | 1     | 1     | 2     | 4    | 2     | 0,4          | 1    | 2     | 2     | 3    | 2     | 2     |
| Întregul organism                   | 3      | 2     | 2     | 2     | 1    | 2     | 2            | 1    | 2     | 1     | 2    | 2     | 2     |
| Tegument                            | 0,2    | 0,6   | 0,3   | 1     | 1    | 0,7   | 3            | 2    | 3     | 2     | 4    | 3     | 1     |
| Cardiovasculare                     | 0,5    | 0,6   | 0,3   | 0,4   | 0,2  | 0,4   |              | 0,5  | 1     | 0,6   |      | 0,5   | 0,5   |
| Hematologice                        | 0,2    | 0,2   | 0,2   | 0,1   | 0,4  | 0,2   | 0,4          | 0,2  | 0,5   | 1     |      | 0,6   | 0,4   |
| Urinare                             |        | 0,1   | 0,2   | 0,4   | 0,2  | 0,2   |              | 0,8  | 0,9   | 0,3   |      | 0,6   | 0,3   |
| Metabolice/Endocrine                |        |       | 0,2   |       |      | 0,0   | 0,7          | 0,6  | 1     | 0,6   | 0,6  | 0,8   | 0,3   |
| Respiratorii                        | 0,3    |       | 0,2   | 0,2   | 0,2  | 0,2   |              | 0,4  | 0,7   | 0,4   | 0,6  | 0,5   | 0,3   |
| Hepatice                            |        | 0,2   |       |       |      | 0,1   |              | 0,5  | 0,7   | 0,1   | 0,6  | 0,4   | 0,2   |

Date din tabelul 2.13 din Raportul clinic de siguranță, din data de 21 decembrie 2001

### Evenimente adverse severe/ mortalitate/ alte evenimente semnificative

#### ▪ Reacții adverse severe ale medicamentului:

Incidența totală a reacțiilor adverse severe (serious adverse drug reaction=SADR) în urma tratamentului cu lornoxicam a fost de 0,6%. Incidența crește cu durata tratamentului (0,3%, 0,5% și 1,9% pentru tratamentul de durată scurtă, medie, respectiv lungă) și este influențată de vulnerabilitatea pacienților cu afecțiuni cronice în cazul tratamentului de lungă durată. Majoritatea

pacienților cu SADR prezentau AR sau erau pacienți vârstnici incluși în studiile despre durerea postoperatorie, cum ar fi după operația de protezare a șoldului.

În literatura de specialitate, incidența SADR la AINS variază între 0,3% și 4,7% ceea ce arată că riscul de apariție al SADR în urma tratamentului cu lornoxicam este similar cu al altor AINS.

Deși până în prezent un număr considerabil de pacienți au fost tratați cu lornoxicam, în urma tratamentului au fost raportate doar câteva dintre reacțiile adverse severe cunoscute ale altor AINS. Nu au fost raportate reacții severe la nivelul aparatului urinar, SNC și tegumentului. Reacțiile adverse hepatice și hematologice au fost moderate.

#### ▪ Mortalitate

Opt pacienți au murit în urma tratamentului cu lornoxicam, trei pacienți în urma tratamentului cu medicamente comparatoare, iar în urma tratamentului parenteral cu lornoxicam nu a fost raportat niciun deces. Pentru lornoxicam frecvența deceselor pe an a fost de 0,007; valoarea corespunzătoare pentru tratamentul comparator a fost de aproape trei ori mai mare (0,020).

Cei trei pacienți tratați cu lornoxicam participau la un studiu care evalua eficacitatea lornoxicamului în tratamentul durerii datorate metastazelor osoase din cancerul de prostată, care a fost cauza decesului pentru doi dintre ei. Cel de al treilea pacient a decedat din cauza infarctului miocardic. Alte trei cazuri au fost cauzate de evenimente cardiovasculare și au apărut la pacienți cu afecțiuni reumatologice care participau la studii de lungă durată. Investigatorul a considerat că toate decesele raportate în urma tratamentului cu lornoxicam nu au avut legătură cu tratamentul, putând reflecta comorbiditatea pacienților care au luat parte la aceste studii.

### **Recomandările din RCP**

#### **Contraindicații**

- Pentru toate formele farmaceutice și concentrațiile de lornoxicam  
S-a căzut de acord să fie incluse următoarele contraindicații  
- *Al treilea trimestru de sarcină (vezi secțiunea 4.6)*

În plus, următoarea formulare a fost inclusă ca fiind acceptată de PhVWP în octombrie 2005 și ianuarie 2007:

- *Istoric de sângerare gastrointestinală sau perforație, legat de tratamentele anterioare cu AINS*
- *Ulcer peptic recurent/hemoragie activă sau afecțiune prezentă în istoricul pacientului (două sau mai multe episoade de ulcerare sau sângerare dovedită)*
- *Insuficiență cardiacă severă*

#### **Interacțiunea cu alte produse medicamentoase și alte forme de interacțiune – Secțiunea 4.5**

Pentru câteva medicamente cu care interacționează și pentru care riscul de toxicitate poate crește în combinație cu AINS/lornoxicam a fost inclusă în RCP recomandarea în ceea ce privește monitorizarea tratamentului (pentru metotrexat, litiu și ciclosporină).

- Pentru toate formele farmaceutice și concentrațiile de lornoxicam  
S-a căzut de acord să fie incluse următoarele:  
- *Metotrexat: Crește concentrația serică de metotrexat. Poate apărea creșterea toxicității. Când este necesară folosirea terapiei concomitente, tratamentul trebuie monitorizat atent.*  
- *Litiu: AINS inhibă clearance-ul renal al litiului, astfel încât concentrația serică a litiului poate crește peste limita de toxicitate. De aceea nivelele serice de litiu trebuie monitorizate, mai ales la începutul tratamentului, cu ajustarea dozelor sau întreruperea tratamentului.*

- *Ciclosporina: Crește concentrația serică de ciclosporină. Nefrotoxicitatea ciclosporinei poate fi crescută prin intermediul efectelor mediate de prostaglandinele renale. În timpul tratamentului combinat, funcția renală trebuie să fie monitorizată.*

#### **Efecte nedorite – Secțiunea 4.8**

▪ Pentru toate formele farmaceutice și concentrațiile de lornoxicam  
S-a căzut de acord cu următoarele efecte nedorite adiționale: modificări ale greutății, echimoze, timp de sângerare prelungit, bronhospasm, rinită, ulcer peptic perforat, purpură, creșterea BUN (blood urea nitrogen) și a nivelului sanguin al creatininei.

În plus, următoarea formulare a fost inclusă ca fiind acceptată de PhVWP în octombrie 2005 și ianuarie 2007:

*Cele mai frecvente reacții adverse observate ale AINS sunt de natură gastrointestinală. Pot să apară ulcerul peptic, perforația sau sângerarea gastrointestinală, uneori fatale, mai ales la vârstnici (vezi secțiunea 4.4)*

*Edemele, hipertensiunea și insuficiența cardiacă au fost raportate în urma tratamentului cu AINS.*

*Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special la doze mari și pentru tratamentul de lungă durată) se poate asocia cu creșterea riscului de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi secțiunea 4.4).*

#### **• Concluzii**

În general, solicitantul a răspuns într-un mod satisfăcător la problemele ridicate în timpul procedurii, deși există deficite minore în baza de date de eficacitate și siguranță ale DAC, în principal legate de studiile mici, de scurtă durată realizate în urmă cu 15-20 de ani.

DAC a înaintat către PhVWP informații esențiale despre AINS legate de siguranța gastrointestinală, reacțiile tegumentare și siguranța cardiovasculară. Au fost luate de asemenea în considerare informațiile esențiale recente ale PhVWP cu privire la siguranța cardiovasculară a AINS (ianuarie 2007).

## **CRITERII DE MODIFICARE A REZUMATELOR PRIVIND CARACTERISTICILE PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Întrucât:

- scopul acestui referat este armonizarea Rezumatelor privind caracteristicile produsului, etichetarea și prospectul.

Rezumatele privind caracteristicile produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizației de comercializare au fost evaluate pe baza documentației înaintate și a dezbaterilor științifice ale Comitetului,

CHMP a recomandat modificarea autorizației (autorizațiilor) de comercializare pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta și prospectul sunt prezentate în anexa III pentru Xefo și denumirile asociate (a se vedea anexa I).

**ANEXA III**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,  
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xefo și numele asociate (vezi Anexa I) 4 mg, comprimate filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Un comprimat filmat conține lornoxicam 4 mg.

Excipienți: Lactoză 94 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Comprimat filmat de culoare alb-gălbuie, alungită, având întipărit „L04”.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

- Ameliorarea pe termen scurt a durerii acute ușoare sau moderate
- Ameliorarea simptomatică a durerii și inflamației în osteoartrita genunchiului și șoldului
- Ameliorarea simptomatică a durerii și inflamației în artrita reumatoidă

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Pentru toți pacienții, dozarea adecvată trebuie să se bazeze pe răspunsul individual la tratament.

#### Durere

8-16 mg lornoxicam zilnic, împărțite în 2 sau 3 doze. Doza zilnică maximă recomandată este de 16 mg.

#### Osteoartrită și artrită reumatoidă

Doza inițială recomandată este de 12 mg lornoxicam zilnic, împărțite în 2 sau 3 doze. Doza de întreținere nu trebuie să depășească 16 mg lornoxicam zilnic.

Comprimatele filmate de Xefo sunt destinate utilizării orale și trebuie luate cu o cantitate suficientă de lichid.

#### Informații suplimentare privind categoriile speciale de pacienți

##### Copii și adolescenți

Lornoxicam nu este recomandat pentru utilizare la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

##### Vârstnici

Nu este necesară o dozare specială pentru pacienții în vârstă de peste 65 ani, dar lornoxicam trebuie administrat cu precauție deoarece efectele adverse gastrointestinale sunt mai puțin bine tolerate la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.4.).

##### Insuficiența renală

Pentru pacienții care prezintă insuficiență renală ușoară sau moderată, doza maximă zilnică recomandată este de 12 mg, împărțite în 2 sau 3 doze (vezi pct. 4.4).

##### Insuficiența hepatică

Pentru pacienții care prezintă insuficiență hepatică moderată, doza maximă zilnică recomandată este de 12 mg, împărțite în 2 sau 3 doze (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse pot fi minimizate prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pe cea mai scurtă durată necesară pentru a controla simptomele (vezi pct. 4.4).

#### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la lornoxicam sau la oricare dintre excipienți
- Trombocitopenie
- Hipersensibilitate (simptome precum astm, rinită, angioedem sau urticarie) la alte antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv acid acetilsalicilic
- Insuficiență cardiacă severă
- Sângerare gastrointestinală, sângerare cerebro-vasculară sau alte tulburări de sângerare
- Antecedente de sângerare sau perforare gastrointestinală legate de terapie anterioară cu antiinflamatoare nesteroidiene
- Ulcer peptic/hemoragie activ(ă) sau recidivă (două sau mai multe episoade dovedite de ulcerare sau sângerare)
- Insuficiență hepatică severă
- Insuficiență renală severă (creatinină serică > 700  $\mu\text{mol/l}$ )
- Al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6)

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Lornoxicam trebuie administrat numai după o atentă evaluare a riscului în raport cu avantajele în cazul următoarelor tulburări:

- Insuficiența renală: lornoxicam trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară (creatinină serică 150-300  $\mu\text{mol/l}$ ) până la moderată (creatinină serică 300-700  $\mu\text{mol/l}$ ) din cauza dependenței de prostaglandină pentru întreținerea fluxului sanguin renal. Tratamentul cu lornoxicam trebuie întrerupt în cazul în care funcția renală se deteriorează în timpul tratamentului.
- Funcțiile renale trebuie monitorizate la pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore, la cei cu insuficiență cardiacă, la cei care primesc tratament cu diuretice, la cei care primesc tratament concomitent cu medicamente despre care se presupune sau se știe că pot provoca afectarea rinichilor.
- Pacienți cu tulburări de coagulare a sângelui: Sunt recomandate monitorizarea clinică atentă și teste de laborator (de ex. APTT - timp de tromboplastină parțial activat).
- Insuficiența hepatică (de ex. ciroză hepatică): Trebuie luate în considerare monitorizarea clinică și evaluarea de laborator la intervale regulate în cazul pacienților care prezintă alterare a funcției hepatice deoarece poate apărea acumularea de lornoxicam (creștere în ASC) după tratamentul cu doze zilnice de 12-16 mg. În afară de aceasta, insuficiența hepatică nu pare să afecteze parametrii farmacocinetici ai lornoxicam în comparație cu subiecții sănătoși.
- Tratamentul de lungă durată (peste 3 luni): Sunt recomandate analize de laborator regulate de hematologie (hemoglobină), ale funcțiilor renale (creatinină) și ale enzimelor hepatice.
- Vârstnicii peste 65 ani: Este recomandată monitorizarea funcțiilor renale și hepatice. Se recomandă precauție la pacienții vârstnici postoperator.

Trebuie evitată utilizarea lornoxicamului concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2.

Reacțiile adverse pot fi minimizate utilizând cea mai mică doză eficientă, pe cea mai scurtă durată de timp necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2, precum și riscurile gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos).

Sângerare, ulcerare și perforare gastrointestinale: Sângerarea, ulcerarea și perforarea gastrointestinale, care pot fi fatale, au fost raportate în cazul tuturor antiinflamatoarelor nesteroidiene, în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastrointestinale grave.

Riscul de sângerare, ulcerare și perforare gastrointestinale este mai mare la doze crescute de antiinflamatoare nesteroidiene, în cazul pacienților cu antecedente de ulcer, mai ales dacă prezintă complicații cu hemoragie sau perforare (vezi pct. 4.3) și la persoanele vârstnice. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. La acești pacienți trebuie luată în considerare combinarea terapiei cu agenți protectivi (de ex. misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni), precum și la pacienții care necesită

concomitent doze scăzute de acid acetilsalicilic sau alte substanțe active care pot crește riscul gastrointestinal (vezi mai jos și pct. 4.5). Este recomandată monitorizarea clinică la intervale regulate.

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastrointestinală, mai ales cei în vârstă, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special sângerare gastrointestinală) mai ales în etapele inițiale ale tratamentului.

Se recomandă atenție la pacienții care primesc concomitent medicamente care ar putea mări riscul de ulcerare sau sângerare, precum corticosteroizi orali, anticoagulante precum warfarina, inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei sau agenți antiplachetari precum acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Când apare sângerarea sau ulcerarea gastrointestinală la pacienții care primesc lornoxicam, trebuie să se renunțe la tratament.

Antiinflamatoarele nesteroidiene trebuie administrate cu atenție la pacienții cu antecedente de boală gastrointestinală (colite ulceroase, boala Crohn) deoarece starea lor se poate agrava (vezi pct. 4.8).

Persoanele vârstnice au o frecvență mai mare de reacții adverse la antiinflamatoarele nesteroidiene, mai ales sângerări și perforări gastrointestinale care pot fi fatale (vezi pct. 4.3).

Este necesară atenție la pacienții cu antecedente de hipertensiune și/sau insuficiență cardiacă, deoarece s-au raportat retenția de fluide și edeme legate de terapia cu antiinflamatoare nesteroidiene.

Pentru pacienții cu istoric de hipertensiune și/sau insuficiență cardiacă ușoară până la moderată sunt necesare o monitorizare și consilierea adecvată, întrucât au fost raportate cazuri de retenție de fluid și edem în asociere cu tratamentul cu AINS.

Datele clinice și epidemiologice sugerează faptul că unele AINS (în special la doze mari și în cadrul tratamentelor pe termen lung) se pot asocia cu o ușoară creștere a riscului de evenimente arteriale de tip trombotic (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru a exclude un asemenea risc pentru lornoxicam.

Pacienții cu hipertensiune necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică cunoscută, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu Lornoxicam numai după o atentă evaluare a situației. O evaluare similară trebuie făcută și înainte de a iniția un tratament pe termen lung la pacienți cu factori de risc pentru boli cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Tratamentul concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene și heparină în contextul unei rahianestezii sau a unei anestezii epidurale crește riscul de hematom spinal/epidural (vezi pct. 4.5).

S-au raportat foarte rar reacții cutanate grave, unele dintre ele fatale, incluzând dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză toxică epidermică, în legătură cu utilizarea de antiinflamatoare nesteroidiene (vezi pct. 4.8). Pacienții se află la cel mai ridicat risc al acestor reacții la începutul terapiei, debutul reacției apărând, în majoritatea cazurilor, în prima lună de tratament. Administrarea de lornoxicam trebuie întreruptă la prima apariție de erupție cutanată, de leziuni ale mucoasei sau la oricare alt semn de hipersensibilitate.

Lornoxicam reduce agregarea plachetelor și prelungește timpul de sângerare; ca urmare, trebuie atenție la administrare în cazul pacienților cu tendință mărită la sângerare.

Tratamentul concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene și tacrolimus poate crește riscul de nefrotoxicitate din cauza sintezei reduse a prostacilinei în rinichi. Ca urmare, funcția renală trebuie monitorizată îndeaproape la pacienții care se află sub terapie combinată.

Ca în cazul majorității antiinflamatoarelor nesteroidiene, s-au raportat creșterea ocazională a concentrației de transaminaze serice, creșterea bilirubinei serice sau creșterea altor parametri ai funcției hepatice, precum și creșteri ale creatininei serice și azotului ureic din sânge, precum și alte anomalii ale analizelor de laborator.

În cazul în care asemenea anomalii sunt semnificative sau persistă, administrarea de lornoxicam trebuie oprită și trebuie prescrise investigații adecvate.

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să ia acest medicament.

Utilizarea lornoxicamului, la fel ca a oricărui alt medicament cunoscut pentru efectul său de inhibare a sintezei de ciclooxygenaze/prostaglandine, poate afecta fertilitatea și nu este recomandat la femeile care încearcă să rămână gravide. Trebuie luată în considerare retragerea tratamentului cu lornoxicam la femeile care întâmpină dificultăți în a rămâne gravide sau care se investighează pentru infertilitate.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă de lornoxicam și

- Cimetidină: Concentrații crescute de lornoxicam în plasmă (Nu s-au demonstrat interacțiuni între lornoxicam și ranitidină sau lornoxicam și antiacizi).
- Anticoagulante: Antiinflamatoarele nesteroidiene pot mări efectul anticoagulantelor, precum warfarina (vezi pct. 4.4). Trebuie efectuată monitorizarea atentă a INR.
- Fenprocumon: Efect scăzut al tratamentului cu fenprocumon.
- Heparină: Antiinflamatoarele nesteroidiene cresc riscul de hematom spinal/epidural când sunt administrate concomitent cu heparină în contextul unei rahianestezii sau a unei anestezii epidurale.
- Inhibitori ACE: Efectul antihipertensiv al inhibitorului ECA poate scădea.
- Diuretice: Efect diuretic și antihipertensiv scăzut al diureticelor de ansă și diureticelor tiazidice.
- Blocante beta-adrenergice: Eficacitate antihipertensivă scăzută.
- Digoxin: Clearance-ul renal al digoxinului este scăzut.
- Corticosteroizi: Risc crescut de ulcerare sau sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Antibiotice chinolone: Risc crescut de crize convulsive.
- Agenți antiplachetari: Risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Alte antiinflamatoare nesteroidiene: Risc crescut de sângerare gastrointestinală.
- Metotrexat: Concentrație serică crescută a metotrexatului. Poate rezulta o toxicitate crescută. Dacă trebuie utilizată o terapie concomitentă, se va efectua o monitorizare atentă.
- Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (SSRI-uri): Risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Litiu: Antiinflamatoarele nesteroidiene inhibă clearance-ul renal al litiului, și ca urmare concentrația serică a litiului poate crește peste limitele de toxicitate. De aceea, concentrațiile de litiu seric necesită monitorizare, mai ales pe duratele de început, reglare și renunțare ale tratamentului.
- Ciclosporină: Concentrație serică crescută a ciclosporinei. Nefrotoxicitatea ciclosporinei poate fi mărită prin efectele renale mediate ale prostaglandinei. În timpul tratamentului combinat, trebuie monitorizată funcția renală.
- Sulfonilureice: Risc crescut de hipoglicemie.
- Inductori și inhibitori cunoscuți ai izoenzimelor CYP2C9: lornoxicamul (ca și alte antiinflamatoare nesteroidiene care depind de citocromul P450 2C9 (izoenzima CYP2C9)) are interacțiuni cu inductori și inhibitori cunoscuți ai izoenzimelor CYP2C9 (vezi pct. 5.2 Biotransformare).
- Tacrolimus: Risc crescut de nefrotoxicitate din cauza sintezei reduse a prostaciclinei în rinichi. În timpul tratamentului combinat, trebuie monitorizată funcția renală.

Alimentele pot scădea absorbția cu aprox. 20% și pot crește  $T_{max}$ .

#### **4.6 Sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Lornoxicam este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină și nu trebuie utilizat în timpul primului și al doilea trimestru de sarcină și în timpul nașterii deoarece nu sunt disponibile date clinice referitoare la efectele acestuia în aceste perioade.

Nu există date adecvate privind utilizarea lornoxicamului la femeile gravide. Studiile pe animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea un efect advers asupra sarcinii și/sau asupra dezvoltării embrio-fetale. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort și de malformație cardiacă după utilizarea inhibitorului sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Se presupune că riscul crește odată cu doza și durata terapiei. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine a rezultat în pierderi crescute pre și post implantare și de mortalitate embrio-fetală. Inhibitorii sintezei de prostaglandine nu trebuie administrați în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Inhibitorii sintezei de prostaglandine administrați în timpul celui de al treilea trimestru de sarcină pot expune fătul la toxicitate cardiopulmonară (închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară) și la disfuncții renale care pot duce la insuficiență renală și deci, la o cantitate redusă de lichid amniotic. La sfârșitul sarcinii, inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune mama și fătul la timp crescut de sângerare și inhibarea contracțiilor uterine, care pot întârzia sau prelungi travaliul. Ca urmare, utilizarea lornoxicamului în al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

### **Alăptarea**

Nu există date referitoare la excreția lornoxicamului în laptele matern. Lornoxicamul este excretat în concentrații relativ mari în lapte la șobolanii aflați în lactație. Ca urmare, lornoxicamul nu trebuie utilizat la femeile care alăptează.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții care prezintă amețeli și/sau somnolență sub tratamentul cu lornoxicam trebuie să se abțină de la a conduce vehicule sau a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse observate în cazul antiinflamatoarelor nesteroidiene sunt de natură gastrointestinală. Pot apărea ulcere peptice, perforații sau sângerări gastrointestinale, uneori fatale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). Ca urmare a administrării de antiinflamatoare nesteroidiene, s-au raportat greață, vărsături, diaree, balonare, constipație, dispepsie, durere abdominală, melene, hematemeze, stomatite ulceroase, agravarea colitei și bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Gastrita s-a observat mai puțin frecvent.

La aproximativ 20% din pacienții tratați cu lornoxicam se preconizează apariția reacțiilor adverse. Cele mai frecvente reacții adverse ale lornoxicamului includ greață, dispepsie, indigestie, durere abdominală, vărsături și diaree. În general, aceste simptome au apărut la mai puțin de 10% din pacienții care au participat la studiile disponibile.

Edemul, hipertensiunea și insuficiența cardiacă au fost raportate în asociere cu tratamentul cu AINS.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează faptul că unele AINS (în special la doze mari și în cadrul tratamentelor pe termen lung) se pot asocia cu o creștere a riscului de evenimente arteriale de tip trombotic (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Se enumără mai jos reacțiile adverse care au apărut în general la peste 0,05% din cei 6.417 pacienți tratați în cadrul studiilor clinice de faze II, III și IV.

Foarte frecvent ( $\geq 1/10$ ); frecvent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mai puțin frecvent ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rar ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); foarte rar ( $< 1/10.000$ ).

#### **Infecții și infestări**

Rar: Faringită.

#### **Tulburări hematologice și limfatice**

Rar: Anemie, trombocitopenie, leucopenie, timp de sângerare prelungit

Foarte rar: Echimoză.

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rar: Hipersensibilitate.

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvent: Anorexie, modificări ale greutății.

#### Tulburări psihice

Mai puțin frecvent: Insomnie, depresie.

Rar: Confuzie, nervozitate, agitație.

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvent: Cefalee și amețeli ușoare și trecătoare.

Rar: Somnolență, parestezie, disgeuzie, tremor, migrenă.

#### Tulburări oculare

Mai puțin frecvent: Conjunctivită

Rar: Tulburări oculare.

#### Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvent: Vertij, tinitus.

#### Tulburări cardiace

Mai puțin frecvent: Palpitații, tahicardie, edem, insuficiență cardiacă.

#### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvent: Eritem, edem.

Rar: Hipertensiune, bufeuri, hemoragie, hematom.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvent: Rinită.

Rar: Dispnee, tuse, bronhospasm.

#### Tulburări gastrointestinale

Frecvent: Greață, durere abdominală, dispepsie, diaree, vărsături.

Mai puțin frecvent: Constipație, balonare, eructații, gură uscată, gastrită, ulcer gastric, durere în partea superioară a abdomenului, ulcer duodenal, ulceratii ale cavității bucale.

Rar: Melenă, hematemeză, stomatită, esofagită, reflux gastroesofagian, disfagie, stomatită aftoasă, glosită (limbă dureroasă sau umflată), ulcer peptic perforat.

#### Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvent: Creșteri în testele funcției hepatice, SGPT (ALT) sau SGOT (AST).

Rar: Funcție hepatică anormală.

Foarte rar: Afectare hepatocelulară.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvent: Erupție, prurit, hiperhidroză, eritem, urticarie, alopecie.

Rar: Dermatită, pupura.

Foarte rar: Edem și reacții pustuloase, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvent: Artralgie.

Rar: Dureri ale oaselor, spasme musculare, mialgie.

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Rar: Nicturia, tulburări de micțiune, creștere a azotului ureic din sânge și a concentrațiilor de creatinină.

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvent: Indispoziție, edem facial.

Rar: Astenie.

#### **4.9 Supradozaj**

Până în acest moment nu s-a raportat niciun caz de supradozaj care să permită definirea consecințelor unei supradozări, sau care să sugereze gestionări specifice. Totuși, se poate preconiza că după o supradozare cu lornoxicam se pot observa următoarele simptome: Greață, vărsături, simptome cerebrale (amețeală, tulburări de vedere). Simptomele severe sunt ataxia cu evoluție spre comă și crampe, afectări ale ficatului și rinichilor și, probabil, tulburări de coagulare.

În cazul unei supradoze reale sau bănuite, medicamentul trebuie oprit. Datorită timpului scurt de înjumătățire, lornoxicamul este excretat rapid. Lornoxicamul nu poate fi eliminat prin dializă. Până la această dată nu se cunoaște niciun antidot specific. Trebuie luate în considerare măsurile obișnuite de urgență, precum spălătura gastrică. Pe baza principiilor, numai administrarea de cărbune activ imediat după lornoxicam poate duce la diminuarea absorbției medicamentului. Tulburările gastrointestinale pot fi tratate, de ex., cu analog de prostaglandine sau ranitidină.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Produse antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene, derivați de oxicam

Codul ATC: M01 AC05

Lornoxicam este un medicament antiinflamator nesteroidian cu proprietăți analgezice și aparține clasei derivaților de oxicam. Modul de acțiune al lornoxicam este în principal legat de inhibarea sintezei de prostaglandine (inhibarea enzimei ciclooxigenază), ducând la desensibilizarea nociceptorilor periferici și, ca urmare, la inhibarea inflamației. S-a sugerat și un efect central asupra nocicepției, care pare a fi independent de efectele antiinflamatoare.

Lornoxicamul nu are efect asupra semnelor vitale (de ex. temperatura corpului, frecvența respiratorie, ritmul cardiac, presiunea arterială, ECG, spirometrie).

Proprietățile analgezice ale lornoxicamului au fost demonstrate cu succes în mai multe studii clinice, în timpul dezvoltării medicamentului.

Din cauza unei iritării gastrointestinale și a unui efect ulcerogen sistemic legate de inhibarea sintezei de prostaglandine, sechelele gastrointestinale sunt efecte secundare frecvente după tratamentul cu lornoxicam, ca și în cazul altor antiinflamatoare nesteroidiene.

#### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

##### Absorbția

Lornoxicam este absorbit rapid și aproape complet din tractul gastrointestinal. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după aproximativ 1-2 ore. Biodisponibilitatea absolută a lornoxicamului este de 90-100%. Nu s-a observat niciun efect de primă trecere. Timpul mediu de înjumătățire la eliminare este de 3-4 ore.

Ingerarea simultană a mâncării și lornoxicamului reduce  $C_{max}$  cu aprox. 30%, iar  $T_{max}$  crește de la 1,5 la 2,3 ore. Absorbția lornoxicamului (calculată pe ASC) poate fi redusă cu până la 20%.

##### Distribuție

Lornoxicam se găsește în plasmă în formă neschimbată și ca metabolitul său hidroxilat. Afinitatea lornoxicamului la proteinele din plasmă este de 99% și nu depinde de concentrație.

##### Biotransformare

Lornoxicam este metabolizat în cea mai mare parte în ficat, mai întâi în 5-hidroxilornoxicam inactiv, prin hidroxiare. CYP2C9 este implicată în această biotransformare a lornoxicamului. Datorită poliformismului

genetic, pentru această enzimă există persoane care metabolizează lent sau rapid, fapt care poate duce la concentrații semnificativ crescute de lornoxicam plasmatic la cei cu metabolizare lentă. Metabolitul hidroxilat nu prezintă activitate farmacologică. Lornoxicam este metabolizat complet și aprox. 2/3 sunt eliminate prin ficat și 1/3 prin rinichi ca substanță inactivă.

Testat pe animale, lornoxicam nu a indus enzime hepatice. Din datele de studiu clinic, nu există nicio evidență a acumulării de lornoxicam după administrări repetate, când este administrat conform dozării recomandate. Acest rezultat a fost sprijinit de datele de monitorizare a medicamentului pe o perioadă de un an de studii.

#### Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire la eliminare al compusului părinte este de 3 până la 4 ore. După administrare orală, aprox. 50% este excretat în fecale și 42% prin rinichi, în principal ca 5- hidroxilornoxicam. Timpul mediu de înjumătățire de eliminare al 5- hidroxilornoxicamului este de aprox. 9 ore după o doză parenterală unică sau de două ori pe zi.

La vârstnicii peste 65 de ani, clearance-ul este redus cu 30-40%. În afară de un clearance redus, nu există modificări semnificative în profilul cinetic al lornoxicam la pacienții vârstnici.

Nu există modificări semnificative în profilul cinetic al lornoxicam la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, cu excepția acumulării în cazul pacienților cu boală hepatică cronică după 7 zile de tratament cu doze zilnice de 12 și 16 mg.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Lornoxicam a cauzat toxicitate renală și ulcerare gastrointestinale în cadrul studiilor de toxicitate a dozei unice și repetate, desfășurate pe mai multe specii.

La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine a rezultat în pierderi crescute pre și post implantare și de mortalitate embrio-fetală. În plus, s-au raportat incidente crescute ale unor malformații diverse, inclusiv cardiovasculare, la animale cărora li s-a administrat un inhibitor de sinteză de prostaglandine, în perioada organogenetică.

La șobolan, lornoxicamul a afectat fertilitatea (efecte asupra ovulației și implantării) și a afectat sarcina și nașterea. La iepure și șobolan, lornoxicamul a cauzat închiderea prematură a ductului arterial, din cauza inhibării ciclooxygenazei.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Povidonă K 30  
Croscarmeloza sodică  
Stearat de magneziu

#### Film:

Macrogol  
Dioxid de titan (E171)  
Talc  
Hipromeloză

### **6.2 Incompatibilități**

Nu se aplică.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Blister: A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Recipient cu comprimate: Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister:

Opac, din PVC/Aluminiu. Fiecare blister conține 10 comprimate filmate.

Dimensiunile ambalajelor: 10, 20, 30, 50 și 100 comprimate filmate.

Recipient cu comprimate:

Flacon din sticlă de culoarea chihlimbarului, clasa III (hidrolitic) cu capac din aluminiu, filetat.

Dimensiunile ambalajelor: 250 și 500 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

[A se completa la nivel național]

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

[A se completa la nivel național]

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xefo și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg, comprimate filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Un comprimat filmat conține lornoxicam 8 mg

Excipienți: Lactoză 90 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Comprimat filmat de culoare alb-gălbuie, alungit, având întipărit „L08”.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

- Ameliorarea pe termen scurt a durerii acute ușoare sau moderate
- Ameliorarea simptomatică a durerii și inflamației în osteoartrită
- Ameliorarea simptomatică a durerii și inflamației în artrita reumatoidă

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Pentru toți pacienții, dozarea adecvată trebuie să se bazeze pe răspunsul individual la tratament.

#### Durere

8-16 mg lornoxicam zilnic, împărțite în 2 sau 3 doze. Doza zilnică maximă recomandată este de 16 mg.

#### Osteoartrită și artrită reumatoidă

Doza inițială recomandată este de 12 mg lornoxicam zilnic, împărțite în 2 sau 3 doze. Doza de întreținere nu trebuie să depășească 16 mg lornoxicam zilnic.

Comprimatele filmate de Xefo sunt destinate utilizării orale și trebuie luate cu o cantitate suficientă de lichid.

#### Informații suplimentare privind categoriile speciale de pacienți

##### Copii și adolescenți

Lornoxicam nu este recomandat pentru utilizare la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

##### Vârstnici

Nu este necesară o dozare specială pentru pacienții în vârstă de peste 65 ani, cu excepția cazului în care funcția renală sau hepatică este alterată. Lornoxicam trebuie administrat cu precauție deoarece efectele adverse gastrointestinale sunt mai puțin bine tolerate la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.4.).

##### Insuficiența renală

Pentru pacienții care prezintă insuficiență renală ușoară sau moderată, doza maximă zilnică recomandată este de 12 mg, împărțite în 2 sau 3 doze (vezi pct. 4.4.).

### Insuficiența hepatică

Pentru pacienții care prezintă insuficiență hepatică moderată, doza maximă zilnică recomandată este de 12 mg, împărțite în 2 sau 3 doze (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse pot fi minimizate prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pe cea mai scurtă durată necesară pentru a controla simptomele (vezi pct. 4.4).

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la lornoxicam sau la oricare dintre excipienți
- Trombocitopenie
- Hipersensibilitate (simptome precum astm, rinită, angioedem sau urticarie) la alte antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv acid acetilsalicilic
- Insuficiență cardiacă severă
- Sângerare gastrointestinală, sângerare cerebro-vasculară sau alte tulburări de sângerare
- Antecedente de sângerare sau perforare gastrointestinală legate de terapia anterioară cu antiinflamatoare nesteroidiene
- Ulcer peptic/hemoragie activ(ă) sau recidivă (două sau mai multe episoade dovedite de ulcerare sau sângerare)
- Insuficiență hepatică severă
- Insuficiență renală severă (creatinină serică > 700  $\mu\text{mol/l}$ )
- Al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6)

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Lornoxicam trebuie administrat numai după o atentă evaluare a riscului în raport cu avantajele în cazul următoarelor tulburări:

- Insuficiența renală: lornoxicam trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară (creatinină serică 150-300  $\mu\text{mol/l}$ ) până la moderată (creatinină serică 300-700  $\mu\text{mol/l}$ ) din cauza dependenței de prostaglandină pentru întreținerea fluxului sanguin renal. Tratamentul cu lornoxicam trebuie întrerupt în cazul în care funcția renală se deteriorează în timpul tratamentului.
- Funcțiile renale trebuie monitorizate la pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore, la cei cu insuficiență cardiacă, la cei care primesc tratament cu diuretice, la cei care primesc tratament concomitent cu medicamente despre care se presupune sau se știe că pot provoca afectarea rinichilor.
- Pacienți cu tulburări de coagulare a sângelui: Sunt recomandate monitorizarea clinică atentă și teste de laborator (de ex. APTT - timp de tromboplastină parțial activat).
- Alterarea funcției hepatice (de ex. ciroză hepatică): Trebuie luate în considerare monitorizarea clinică și evaluarea de laborator la intervale regulate în cazul pacienților care prezintă alterare a funcției hepatice deoarece poate apărea acumularea de lornoxicam (creștere în ASC) după tratamentul cu doze zilnice de 12-16 mg. În afară de aceasta, insuficiență hepatică nu pare să afecteze parametrii farmacocinetici ai lornoxicam în comparație cu subiecții sănătoși.
- Tratamentul de lungă durată (peste 3 luni): Sunt recomandate analize de laborator regulate de hematologie (hemoglobină), ale funcțiilor renale (creatinină) și ale enzimelor hepatice.
- Vârstnicii peste 65 ani: Este recomandată monitorizarea funcțiilor renale și hepatice. Se recomandă precauție la pacienții vârstnici postoperator.

Trebuie evitată utilizarea lornoxicamului concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2.

Reacțiile adverse pot fi minimizate utilizând cea mai mică doză eficientă, pe cea mai scurtă durată de timp necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2, precum și riscurile gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos).

Sângerare, ulcerare și perforare gastrointestinale: Sângerarea, ulcerarea și perforarea gastrointestinale, care pot fi fatale, au fost raportate în cazul tuturor antiinflamatoarelor nesteroidiene, în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastrointestinale grave.

Riscul de sângerare, ulcerare și perforare gastrointestinale este mai mare la doze crescute de antiinflamatoare nesteroidiene, în cazul pacienților cu antecedente de ulcer, mai ales dacă prezintă complicații cu hemoragie

sau perforare (vezi pct. 4.3) și la persoanele vârstnice. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. La acești pacienți trebuie luată în considerare combinarea terapiei cu agenți protectivi (de ex. misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni), precum și la pacienții care necesită concomitent doze scăzute de acid acetilsalicilic sau alte substanțe active care pot crește riscul gastrointestinal (vezi mai jos și pct. 4.5). Este recomandată monitorizarea clinică la intervale regulate.

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastrointestinală, mai ales cei în vârstă, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special sângerare gastrointestinală) mai ales în etapele inițiale ale tratamentului.

Se recomandă atenție la pacienții care primesc concomitent medicamente care ar putea mări riscul de ulcerare sau sângerare, precum corticosteroizi orali, anticoagulante precum warfarina, inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei sau agenți antiplachetari precum acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Când apare sângerarea sau ulcerarea gastrointestinală la pacienții care primesc lornoxicam, trebuie să se renunțe la tratament.

Antiinflamatoarele nesteroidiene trebuie administrate cu atenție la pacienții cu antecedente de boală gastrointestinală (colite ulcerose, boala Crohn) deoarece starea lor se poate agrava (vezi pct. 4.8).

Persoanele vârstnice au o frecvență mai mare de reacții adverse la antiinflamatoarele nesteroidiene, mai ales sângerări și perforări gastrointestinale care pot fi fatale (vezi pct. 4.3).

Este necesară atenție la pacienții cu antecedente de hipertensiune și/sau insuficiență cardiacă, deoarece s-au raportat retenția de fluide și edeme legate de terapia cu antiinflamatoare nesteroidiene.

Pentru pacienții cu istoric de hipertensiune și/sau insuficiență cardiacă ușoară până la moderată sunt necesare o monitorizare și consilierea adecvată, întrucât au fost raportate cazuri de retenție de fluid și edem în asociere cu tratamentul cu AINS.

Datele clinice și epidemiologice sugerează faptul că unele AINS (în special la doze mari și în cadrul tratamentelor pe termen lung) se pot asocia cu o ușoară creștere a riscului de evenimente arteriale de tip trombotic (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru a exclude un asemenea risc pentru lornoxicam.

Pacienții cu hipertensiune necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică cunoscută, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu Lornoxicam numai după o atentă evaluare a situației. O evaluare similară trebuie făcută și înainte de a iniția un tratament pe termen lung la pacienți cu factori de risc pentru boli cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumător).

Tratamentul concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene și heparină în contextul unei rahianestezii sau a unei anestezii epidurale crește riscul de hematom spinal/epidural (vezi pct. 4.5).

S-au raportat foarte rar reacții cutanate grave, unele dintre ele fatale, incluzând dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză toxică epidermică, în legătură cu utilizarea de antiinflamatoare nesteroidiene (vezi pct. 4.8). Pacienții se află la cel mai ridicat risc al acestor reacții la începutul terapiei, debutul reacției apărând, în majoritatea cazurilor, în prima lună de tratament. Administrarea de lornoxicam trebuie întreruptă la prima apariție de erupție cutanată, de leziuni ale mucoasei sau la oricare alt semn de hipersensibilitate.

Lornoxicam reduce agregarea plachetelor și prelungeste timpul de sângerare; ca urmare, trebuie atenție la administrare în cazul pacienților cu tendință mărită la sângerare.

Tratamentul concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene și tacrolimus poate crește riscul de nefrotoxicitate din cauza sintezei reduse a prostaciclinei în rinichi. Ca urmare, funcția renală trebuie monitorizată îndeaproape la pacienții care se află sub terapie combinată.

Ca în cazul majorității antiinflamatoarelor nesteroidiene, s-au raportat creșterea ocazională a concentrației de transaminaze serice, creșterea bilirubinei serice sau creșterea altor parametri ai funcției hepatice, precum și creșteri ale creatininei serice și azotului ureic din sânge, precum și alte anomalii ale analizelor de laborator. În cazul în care asemenea anomalii sunt semnificative sau persistă, administrarea de lornoxicam trebuie oprită și trebuie prescrise investigații adecvate.

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să ia acest medicament.

Utilizarea lornoxicamului, la fel ca a oricărui alt medicament cunoscut pentru efectul său de inhibare a sintezei de ciclooxygenaze/prostaglandine, poate afecta fertilitatea și nu este recomandat la femeile care încearcă să rămână gravide. Trebuie luată în considerare retragerea tratamentului cu lornoxicam la femeile care întâmpină dificultăți în a rămâne gravide sau care se investighează pentru infertilitate.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă de lornoxicam și

- Cimetidină: Concentrații crescute de lornoxicam în plasmă (Nu s-au demonstrat interacțiuni între lornoxicam și ranitidină sau lornoxicam și antiacizi).
- Anticoagulante: Antiinflamatoarele nesteroidiene pot mări efectul anticoagulantelor, precum warfarina (vezi pct. 4.4). Trebuie efectuată monitorizarea atentă a INR.
- Fenprocumon: Efect scăzut al tratamentului cu fenprocumon.
- Heparină: Antiinflamatoarele nesteroidiene cresc riscul de hematom spinal/epidural când sunt administrate concomitent cu heparină în contextul unei rahianestezii sau a unei anestezii epidurale.
- Inhibitori ACE: Efectul antihipertensiv al inhibitorului ECA poate scădea.
- Diuretice: Efect diuretic și antihipertensiv scăzut al diureticelor de ansă și diureticelor tiazidice.
- Blocante beta-adrenergice: Eficacitate antihipertensivă scăzută.
- Digoxin: Clearance-ul renal al digoxinului este scăzut.
- Corticosteroizi: Risc crescut de ulcerare sau sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Antibiotice chinolone: Risc crescut de crize convulsive.
- Agenți antiplachetari: Risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Alte antiinflamatoare nesteroidiene: Risc crescut de sângerare gastrointestinală.
- Metotrexat: Concentrație serică crescută a metotrexatului. Poate rezulta o toxicitate crescută. Dacă trebuie utilizată o terapie concomitentă, se va efectua o monitorizare atentă.
- Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (SSRI-uri): Risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Litiu: Antiinflamatoarele nesteroidiene inhibă clearance-ul renal al litiului, și ca urmare concentrația serică a litiului poate crește peste limitele de toxicitate. De aceea, concentrațiile de litiu seric necesită monitorizare, mai ales pe duratele de început, reglare și renunțare ale tratamentului.
- Ciclosporină: Concentrație serică crescută a ciclosporinei. Nefrotoxicitatea ciclosporinei poate fi mărită prin efectele renale mediate ale prostaglandinei. În timpul tratamentului combinat, trebuie monitorizată funcția renală.
- Sulfonilureice: Risc crescut de hipoglicemie.
- Inductori și inhibitori cunoscuți ai izoenzimelor CYP2C9: lornoxicamul (ca și alte antiinflamatoare nesteroidiene care depind de citocromul P450 2C9 (izoenzima CYP2C9)) are interacțiuni cu inductori și inhibitori cunoscuți ai izoenzimelor CYP2C9 (vezi pct. 5.2 Biotransformare).
- Tacrolimus: Risc crescut de nefrotoxicitate din cauza sintezei reduse a prostaciclinoi în rinichi. În timpul tratamentului combinat, trebuie monitorizată funcția renală.

Alimentele pot scădea absorbția cu aprox. 20% și pot crește  $T_{max}$ .

#### **4.6 Sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Lornoxicam este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină și nu trebuie utilizat în timpul primului și al doilea trimestru de sarcină și în timpul nașterii deoarece nu sunt disponibile date clinice referitoare la efectele acestuia în aceste perioade.

Nu există date adecvate privind utilizarea lornoxicamului la femeile gravide. Studiile pe animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea un efect advers asupra sarcinii și/sau asupra dezvoltării embrio-fetale. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort și de malformație cardiacă după utilizarea inhibitorului sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Se presupune că riscul crește odată cu doza și durata terapiei. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine a rezultat în pierderi crescute pre și post implantare și de mortalitate embrio-fetală. Inhibitorii sintezei de prostaglandine nu trebuie administrați în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Inhibitorii sintezei de prostaglandine administrați în timpul celui de al treilea trimestru de sarcină pot expune fătul la toxicitate cardiopulmonară (închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară) și la disfuncții renale care pot duce la insuficiență renală și deci, la o cantitate redusă de lichid amniotic. La sfârșitul sarcinii, inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune mama și fătul la timp crescut de sângerare și inhibarea contracțiilor uterine, care pot întârzia sau prelungi travaliul. Ca urmare, utilizarea lornoxicamului în al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

### **Alăptarea**

Nu există date referitoare la excreția lornoxicamului în laptele matern. Lornoxicamul este excretat în concentrații relativ mari în lapte la șobolani aflați în lactație. Ca urmare, lornoxicamul nu trebuie utilizat la femeile care alăptează.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții care prezintă amețeli și/sau somnolență sub tratamentul cu lornoxicam trebuie să se abțină de la a conduce vehicule sau a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse observate în cazul antiinflamatoarelor nesteroidiene sunt de natură gastrointestinală. Pot apărea ulcere peptice, perforații sau sângerări gastrointestinale, uneori fatale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). Ca urmare a administrării de antiinflamatoare nesteroidiene, s-au raportat greață, vărsături, diaree, balonare, constipație, dispepsie, durere abdominală, melene, hematemeze, stomatite ulceroase, agravarea colitei și bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Gastrita s-a observat mai puțin frecvent.

La aproximativ 20% din pacienții tratați cu lornoxicam se preconizează apariția reacțiilor adverse. Cele mai frecvente reacții adverse ale lornoxicamului includ greață, dispepsie, indigestie, durere abdominală, vărsături și diaree. În general, aceste simptome au apărut la mai puțin de 10% din pacienții care au participat la studiile disponibile.

Edemul, hipertensiunea și insuficiența cardiacă au fost raportate în asociere cu tratamentul cu AINS.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează faptul că unele AINS (în special la doze mari și în cadrul tratamentelor pe termen lung) se pot asocia cu o creștere a riscului de evenimente arteriale de tip trombotic (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Se enumără mai jos reacțiile adverse care au apărut în general la peste 0,05% din cei 6.417 pacienți tratați în cadrul studiilor clinice de faze II, III și IV.

Foarte frecvent ( $\geq 1/10$ ); frecvent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mai puțin frecvent ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rar ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); foarte rar ( $< 1/10.000$ ).

#### Infecții și infestări

Rar: Faringită.

#### Tulburări hematologice și limfatice

Rar: Anemie, trombocitopenie, leucopenie, timp de sângerare prelungit

Foarte rar: Echimoză.

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rar: Hipersensibilitate.

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvent: Anorexie, modificări ale greutății.

#### Tulburări psihice

Mai puțin frecvent: Insomnie, depresie.

Rar: Confuzie, nervozitate, agitație.

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvent: Cefalee și amețeli ușoare și trecătoare.

Rar: Somnolență, parestezie, disgeuzie, tremor, migrenă.

#### Tulburări oculare

Mai puțin frecvent: Conjunctivită

Rar: Tulburări oculare.

#### Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvent: Vertij, tinitus.

#### Tulburări cardiace

Mai puțin frecvent: Palpitații, tahicardie, edem, insuficiență cardiacă.

#### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvent: Eritem, edem.

Rar: Hipertensiune, bufeuri, hemoragie, hematom.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvent: Rinită.

Rar: Dispnee, tuse, bronhospasm.

#### Tulburări gastrointestinale

Frecvent: Greață, durere abdominală, dispepsie, diaree, vărsături.

Mai puțin frecvent: Constipație, balonare, eructații, gură uscată, gastrită, ulcer gastric, durere în partea superioară a abdomenului, ulcer duodenal, ulceratii ale cavității bucale.

Rar: Melenă, hematemeză, stomatită, esofagită, reflux gastroesofagian, disfagie, stomatită aftoasă, glosită (limbă dureroasă sau umflată), ulcer peptic perforat.

#### Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvent: Creșteri în testele funcției hepatice, SGPT (ALT) sau SGOT (AST).

Rar: Funcție hepatică anormală.

Foarte rar: Afectare hepatocelulară.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvent: Erupție, prurit, hiperhidroză, eritem, urticarie, alopecie.

Rar: Dermatită, purpura.

Foarte rar: Edem și reacții pustuloase, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvent: Artralgie.

Rar: Dureri ale oaselor, spasme musculare, mialgie.

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Rar: Nicturia, tulburări de micțiune, creștere a azotului ureic din sânge și a concentrațiilor de creatinină.

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvent: Indispoziție, edem facial.

Rar: Astenie.

#### **4.9 Supradozaj**

Până în acest moment nu s-a raportat niciun caz de supradozaj care să permită definirea consecințelor unei supradozări, sau care să sugereze gestionări specifice. Totuși, se poate preconiza că după o supradozare cu lornoxicam se pot observa următoarele simptome: Greață, vărsături, simptome cerebrale (amețeală, tulburări de vedere). Simptomele severe sunt ataxia cu evoluție spre comă și crampe, afectări ale ficatului și rinichilor și, probabil, tulburări de coagulare.

În cazul unei supradoze reale sau bănuite, medicamentul trebuie oprit. Datorită timpului scurt de înjumătățire, lornoxicamul este excretat rapid. lornoxicamul nu poate fi eliminat prin dializă. Până la această dată nu se cunoaște niciun antidot specific. Trebuie luate în considerare măsurile obișnuite de urgență, precum spălătura gastrică. Pe baza principiilor, numai administrarea de cărbune activ imediat după lornoxicam poate duce la diminuarea absorbției medicamentului. Tulburările gastrointestinale pot fi tratate, de ex., cu analog de prostaglandine sau ranitidină.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: produse antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene, derivați de oxicam  
Codul ATC: M01 AC05

Lornoxicam este un medicament antiinflamator nesteroidian cu proprietăți analgezice și aparține clasei derivaților de oxicam. Modul de acțiune al lornoxicam este în principal legat de inhibarea sintezei de prostaglandine (inhibarea enzimei ciclooxigenază), ducând la desensibilizarea nociceptorilor periferici și, ca urmare, la inhibarea inflamației. S-a sugerat și un efect central asupra nocicepției, care pare a fi independent de efectele antiinflamatoare.

Lornoxicamul nu are efect asupra semnelor vitale (de ex. temperatura corpului, frecvența respiratorie, ritmul cardiac, presiunea arterială, ECG, spirometrie).

Proprietățile analgezice ale lornoxicamului au fost demonstrate cu succes în mai multe studii clinice, în timpul dezvoltării medicamentului.

Din cauza unei iritații gastrointestinale și a unui efect ulcerogen sistemic legate de inhibarea sintezei de prostaglandine, sechelele gastrointestinale sunt efecte secundare frecvente după tratamentul cu lornoxicam, ca și în cazul altor antiinflamatoare nesteroidiene.

#### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

##### Absorbția

Lornoxicam este absorbit rapid și aproape complet din tractul gastrointestinal. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după aproximativ 1-2 ore. Biodisponibilitatea absolută a lornoxicamului este de 90-100%. Nu s-a observat niciun efect de primă trecere. Timpul mediu de înjumătățire la eliminare este de 3-4 ore.

Ingerarea simultană a mâncării și lornoxicamului reduce  $C_{max}$  cu aprox. 30%, iar  $T_{max}$  crește de la 1,5 la 2,3 ore. Absorbția lornoxicamului (calculată pe ASC) poate fi redusă cu până la 20%.

##### Distribuție

Lornoxicam se găsește în plasmă în formă neschimbată și ca metabolitul său hidroxiilat. Afinitatea lornoxicamului la proteinele din plasmă este de 99% și nu depinde de concentrație.

##### Biotransformare

Lornoxicam este metabolizat în cea mai mare parte în ficat, mai întâi în 5-hidroxilornoxicam inactiv, prin hidroxilare. CYP2C9 este implicată în această biotransformare a lornoxicamului. Datorită poliformismului genetic, pentru această enzimă există persoane care metabolizează lent sau rapid, fapt care poate duce la concentrații semnificativ crescute de lornoxicam plasmatic la cei cu metabolizare lentă. Metabolitul hidroxilat nu prezintă activitate farmacologică. lornoxicam este metabolizat complet și aprox. 2/3 sunt eliminate prin ficat și 1/3 prin rinichi ca substanță inactivă.

Testat pe animale, lornoxicam nu a indus enzime hepatice. Din datele de studiu clinic, nu există nicio evidență a acumulării de lornoxicam după administrări repetate, când este administrat conform dozării recomandate. Acest rezultat a fost sprijinit de datele de monitorizare a medicamentului pe o perioadă de un an de studii.

#### Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire la eliminare al compusului părinte este de 3 până la 4 ore. După administrare orală, aprox. 50% este excretat în fecale și 42% prin rinichi, în principal ca 5- hidroxilornoxicam. Timpul mediu de înjumătățire de eliminare al 5- hidroxilornoxicamului este de aprox. 9 ore după o doză parenterală unică sau de două ori pe zi.

La vârstnicii peste 65 de ani, clearance-ul este redus cu 30-40%. În afară de un clearance redus, nu există modificări semnificative în profilul cinetic al lornoxicam la pacienții vârstnici.

Nu există modificări semnificative în profilul cinetic al lornoxicam la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, cu excepția acumulării în cazul pacienților cu boală hepatică cronică după 7 zile de tratament cu doze zilnice de 12 și 16 mg.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Lornoxicam a cauzat toxicitate renală și ulcerare gastrointestinale în cadrul studiilor de toxicitate a dozei unice și repetate, desfășurate pe mai multe specii.

La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine a rezultat în pierderi crescute pre și post implantare și de mortalitate embrion-fetală. În plus, s-au raportat incidențe crescute ale unor malformații diverse, inclusiv cardiovasculare, la animale cărora li s-a administrat un inhibitor de sinteză de prostaglandine, în perioada organogenetică.

La șobolan, lornoxicamul a afectat fertilitatea (efecte asupra ovulației și implantării) și a afectat sarcina și nașterea. La iepure și șobolan, lornoxicamul a cauzat închiderea prematură a ductului arterial, din cauza inhibării ciclooxygenazei.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Povidonă K 30

Croscarmeloza sodică

Stearat de magneziu

#### Film:

Macrogol

Dioxid de titan (E171)

Talc

Hipromeloză

## **6.2 Incompatibilități**

Nu se aplică.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister:

Opac, din PVC/Aluminiu. Fiecare blister conține 10 comprimate filmate.

Dimensiunile ambalajelor: 10, 20, 30, 50 și 100 comprimate filmate.

Recipient cu comprimate:

Flacon din sticlă de culoarea chihlimbarului, clasa III (hidrolitic) cu capac din aluminiu, filetat.

Dimensiunile ambalajelor: 250 și 500 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

[A se completa la nivel național]

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

[A se completa la nivel național]

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xefo Rapid și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg, comprimate filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Un comprimat filmat conține lornoxicam 8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Comprimat filmat rotund și biconvex, de culoare alb-gălbui.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Ameliorarea pe termen scurt a durerii acute ușoare sau moderate

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Pentru toți pacienții, dozarea adecvată trebuie să se bazeze pe răspunsul individual la tratament.

#### Durere acută

8-16 mg lornoxicam în doze de 8 mg. În prima zi de tratament se poate administra o doză de 16 mg, urmată de 8 mg după 12 ore. După prima zi de tratament, doza zilnică maximă recomandată este de 16 mg.

Comprimatele filmate de Xefo Rapid sunt destinate administrării orale și trebuie luate cu o cantitate suficientă de lichid.

#### Informații suplimentare privind categoriile speciale de pacienți

##### Copii și adolescenți

Lornoxicam nu este recomandat pentru utilizare la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

##### Vârstnici

Nu este necesară o dozare specială pentru pacienții în vârstă de peste 65 ani, cu excepția cazului în care funcția renală sau hepatică este alterată. Lornoxicam trebuie administrat cu precauție deoarece efectele adverse gastrointestinale sunt mai puțin bine tolerate la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.4.).

##### Insuficiența renală

Se recomandă reducerea frecvenței de administrare a dozei de Xefo Rapid la o dată pe zi, în cazul pacienților care suferă de insuficiență renală.

##### Insuficiența hepatică

Se recomandă reducerea frecvenței de administrare a dozei de Xefo Rapid la o dată pe zi, în cazul pacienților care suferă de insuficiență hepatică.

Reacțiile adverse pot fi minimizate prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pe cea mai scurtă durată necesară pentru a controla simptomele (vezi pct. 4.4).

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la lornoxicam sau la oricare dintre excipienți
- Trombocitopenie
- Hipersensibilitate (simptome precum astm, rinită, angioedem sau urticarie) la alte antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv acid acetilsalicilic
- Insuficiență cardiacă severă
- Sângerare gastrointestinală, sângerare cerebro-vasculară sau alte tulburări de sângerare
- Antecedente de sângerare sau perforare gastrointestinală legate de terapia anterioară cu antiinflamatoare nesteroidiene
- Ulcer peptic/hemoragie activ(ă) sau recidivă (două sau mai multe episoade dovedite de ulcerare sau sângerare)
- Insuficiență hepatică severă
- Insuficiență renală severă (creatinină serică > 700 μmol/l)
- Al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6)

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Lornoxicam trebuie administrat numai după o atentă evaluare a riscului în raport cu avantajele în cazul următoarelor tulburări:

- Insuficiența renală: lornoxicam trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară (creatinină serică 150-300 μmol/l) până la moderată (creatinină serică 300-700 μmol/l) din cauza dependenței de prostaglandină pentru întreținerea fluxului sanguin renal. Tratamentul cu lornoxicam trebuie întrerupt în cazul în care funcția renală se deteriorează în timpul tratamentului.
- Funcțiile renale trebuie monitorizate la pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore, la cei cu insuficiență cardiacă, la cei care primesc tratament cu diuretice, la cei care primesc tratament concomitent cu medicamente despre care se presupune sau se știe că pot provoca afectarea rinichilor.
- Pacienți cu tulburări de coagulare a sângelui: Sunt recomandate monitorizarea clinică atentă și teste de laborator (de ex. APTT - timp de tromboplastină parțial activat).
- Insuficiența hepatică (de ex. ciroză hepatică): Trebuie luate în considerare monitorizarea clinică și evaluarea de laborator la intervale regulate în cazul pacienților care prezintă alterare a funcției hepatice deoarece poate apărea acumularea de lornoxicam (creștere în ASC) după tratamentul cu doze zilnice de 12-16 mg. În afară de aceasta, insuficiență hepatică nu pare să afecteze parametrii farmacocinetici ai lornoxicam în comparație cu subiecții sănătoși.
- Tratamentul de lungă durată (peste 3 luni): Sunt recomandate analize de laborator regulate de hematologie (hemoglobină), ale funcțiilor renale (creatinină) și ale enzimelor hepatice.
- Vârstnicii peste 65 ani: Este recomandată monitorizarea funcțiilor renale și hepatice. Se recomandă precauție la pacienții vârstnici postoperator.

Trebuie evitată utilizarea lornoxicamului concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2.

Reacțiile adverse pot fi minimizate utilizând cea mai mică doză eficientă, pe cea mai scurtă durată de timp necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2, precum și riscurile gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos).

Sângerare, ulcerare și perforare gastrointestinale: Sângerarea, ulcerarea și perforarea gastrointestinale, care pot fi fatale, au fost raportate în cazul tuturor antiinflamatoarelor nesteroidiene, în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastrointestinale grave.

Riscul de sângerare, ulcerare și perforare gastrointestinale este mai mare la doze crescute de antiinflamatoare nesteroidiene, în cazul pacienților cu antecedente de ulcer, mai ales dacă prezintă complicații cu hemoragie sau perforare (vezi pct. 4.3) și la persoanele vârstnice. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. La acești pacienți trebuie luată în considerare combinarea terapiei cu agenți protectivi (de ex. misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni), precum și la pacienții care necesită concomitent doze scăzute de acid acetilsalicilic sau alte substanțe active care pot crește riscul gastrointestinal (vezi mai jos și pct. 4.5). Este recomandată monitorizarea clinică la intervale regulate.

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastrointestinală, mai ales cei în vârstă, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special sângerare gastrointestinală) mai ales în etapele inițiale ale tratamentului.

Se recomandă atenție la pacienții care primesc concomitent medicamente care ar putea mări riscul de ulcerare sau sângerare, precum corticosteroizi orali, anticoagulante precum warfarina, inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei sau agenți antiplachetari precum acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Când apare sângerarea sau ulcerarea gastrointestinală la pacienții care primesc lornoxicam, trebuie să se renunțe la tratament.

Antiinflamatoarele nesteroidiene trebuie administrate cu atenție la pacienții cu antecedente de boală gastrointestinală (colite ulcerose, boala Crohn) deoarece starea lor se poate agrava (vezi pct. 4.8).

Persoanele vârstnice au o frecvență mai mare de reacții adverse la antiinflamatoarele nesteroidiene, mai ales sângerări și perforări gastrointestinale care pot fi fatale (vezi pct. 4.3).

Este necesară atenție la pacienții cu antecedente de hipertensiune și/sau insuficiență cardiacă, deoarece s-au raportat retenția de fluide și edeme legate de terapia cu antiinflamatoare nesteroidiene.

Pentru pacienții cu istoric de hipertensiune și/sau insuficiență cardiacă ușoară până la moderată sunt necesare o monitorizare și consilierea adecvată, întrucât au fost raportate cazuri de retenție de fluid și edem în asociere cu tratamentul cu AINS.

Datele clinice și epidemiologice sugerează faptul că unele AINS (în special la doze mari și în cadrul tratamentelor pe termen lung) se pot asocia cu o ușoară creștere a riscului de evenimente arteriale de tip trombotic (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru a exclude un asemenea risc pentru lornoxicam.

Pacienții cu hipertensiune necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică cunoscută, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu Lornoxicam numai după o atentă evaluare a situației. O evaluare similară trebuie făcută și înainte de a iniția un tratament pe termen lung la pacienți cu factori de risc pentru boli cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Tratamentul concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene și heparină în contextul unei rahianestezii sau a unei anestezii epidurale crește riscul de hematom spinal/epidural (vezi pct. 4.5).

S-au raportat foarte rar reacții cutanate grave, unele dintre ele fatale, incluzând dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză toxică epidermică, în legătură cu utilizarea de antiinflamatoare nesteroidiene (vezi pct. 4.8). Pacienții se află la cel mai ridicat risc al acestor reacții la începutul terapiei, debutul reacției apărând, în majoritatea cazurilor, în prima lună de tratament. Administrarea de lornoxicam trebuie întreruptă la prima apariție de erupție cutanată, de leziuni ale mucoasei sau la oricare alt semn de hipersensibilitate.

Lornoxicam reduce agregarea plachetelor și prelungește timpul de sângerare; ca urmare, trebuie atenție la administrare în cazul pacienților cu tendință mărită la sângerare.

Tratamentul concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene și tacrolimus poate crește riscul de nefrotoxicitate din cauza sintezei reduse a prostaciclinei în rinichi. Ca urmare, funcția renală trebuie monitorizată îndeaproape la pacienții care se află sub terapie combinată.

Ca în cazul majorității antiinflamatoarelor nesteroidiene, s-au raportat creșterea ocazională a concentrației de transaminaze serice, creșterea bilirubinei serice sau creșterea altor parametri ai funcției hepatice, precum și creșteri ale creatininei serice și azotului ureic din sânge, precum și alte anomalii ale analizelor de laborator. În cazul în care asemenea anomalii sunt semnificative sau persistă, administrarea de lornoxicam trebuie oprită și trebuie prescrise investigații adecvate.

Utilizarea lornoxicamului, la fel ca a oricărui alt medicament cunoscut pentru efectul său de inhibare a sintezei de ciclooxygenaze/prostaglandine, poate afecta fertilitatea și nu este recomandat la femeile care încearcă să rămână gravide. Trebuie luată în considerare retragerea tratamentului cu lornoxicam la femeile care întâmpină dificultăți în a rămâne gravide sau care se investighează pentru infertilitate.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă de lornoxicam și

- Cimetidină: Concentrații crescute de lornoxicam în plasmă (Nu s-au demonstrat interacțiuni între lornoxicam și ranitidină sau lornoxicam și antiacizi).
- Anticoagulante: Antiinflamatoarele nesteroidiene pot mări efectul anticoagulantelor, precum warfarina (vezi pct. 4.4). Trebuie efectuată monitorizarea atentă a INR.
- Fenprocumon: Efect scăzut al tratamentului cu fenprocumon.
- Heparină: Antiinflamatoarele nesteroidiene cresc riscul de hematom spinal/epidural când sunt administrate concomitent cu heparină în contextul unei rahianestezii sau a unei anestezii epidurale.
- Inhibitori ACE: Efectul antihipertensiv al inhibitorului ECA poate scădea.
- Diuretice: Efect diuretic și antihipertensiv scăzut al diureticelor de ansă și diureticelor tiazidice.
- Blocante beta-adrenergice: Eficacitate antihipertensivă scăzută.
- Digoxin: Clearance-ul renal al digoxinului este scăzut.
- Corticosteroizi: Risc crescut de ulcerare sau sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Antibiotice chinolone: Risc crescut de crize convulsive.
- Agenți antiplachetari: Risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Alte antiinflamatoare nesteroidiene: Risc crescut de sângerare gastrointestinală.
- Metotrexat: Concentrație serică crescută a metotrexatului. Poate rezulta o toxicitate crescută. Dacă trebuie utilizată o terapie concomitentă, se va efectua o monitorizare atentă.
- Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (SSRI-uri): Risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Litiu: Antiinflamatoarele nesteroidiene inhibă clearance-ul renal al litiului, și ca urmare concentrația serică a litiului poate crește peste limitele de toxicitate. De aceea, concentrațiile de litiu seric necesită monitorizare, mai ales pe duratele de început, reglare și renunțare ale tratamentului.
- Ciclosporină: Concentrație serică crescută a ciclosporinei. Nefrotoxicitatea ciclosporinei poate fi mărită prin efectele renale mediate ale prostaglandinei. În timpul tratamentului combinat, trebuie monitorizată funcția renală.
- Sulfonilureice: Risc crescut de hipoglicemie.
- Inductori și inhibitori cunoscuți ai izoenzimelor CYP2C9: lornoxicamul (ca și alte antiinflamatoare nesteroidiene care depind de citocromul P450 2C9 (izoenzima CYP2C9)) are interacțiuni cu inductori și inhibitori cunoscuți ai izoenzimelor CYP2C9 (vezi pct. 5.2 Biotransformare).
- Tacrolimus: Risc crescut de nefrotoxicitate din cauza sintezei reduse a prostaciclinei în rinichi. În timpul tratamentului combinat, trebuie monitorizată funcția renală.

Alimentele pot scădea absorbția cu aprox. 20% și pot crește  $T_{max}$ .

#### **4.6 Sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Lornoxicam este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină și nu trebuie utilizat în timpul primului și al doilea trimestru de sarcină și în timpul nașterii deoarece nu sunt disponibile date clinice referitoare la efectele acestuia în aceste perioade.

Nu există date adecvate privind utilizarea lornoxicamului la femeile gravide. Studiile pe animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea un efect advers asupra sarcinii și/sau asupra dezvoltării embrio-fetale. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort și de malformație cardiacă după utilizarea inhibitorului sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Se presupune că riscul crește odată cu doza și durata terapiei. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine a rezultat în pierderi crescute pre și post implantare și de mortalitate embrio-fetală. Inhibitorii sintezei de prostaglandine nu trebuie administrați în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Inhibitorii sintezei de prostaglandine administrați în timpul celui de al treilea trimestru de sarcină pot expune fătul la toxicitate cardiopulmonară (închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară) și la disfuncții renale care pot duce la insuficiență renală și deci, la o cantitate redusă de lichid amniotic. La sfârșitul sarcinii, inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune mama și fătul la timp crescut de sângerare și inhibarea contracțiilor uterine, care pot întârzia sau prelungi travaliul. Ca urmare, utilizarea lornoxicamului în al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### **Alăptarea**

Nu există date referitoare la excreția lornoxicamului în laptele matern. Lornoxicamul este excretat în concentrații relativ mari în lapte la șobolani aflați în lactație. Ca urmare, lornoxicamul nu trebuie utilizat la femeile care alăptează.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții care prezintă amețeli și/sau somnolență sub tratamentul cu lornoxicam trebuie să se abțină de la a conduce vehicule sau a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse observate în cazul antiinflamatoarelor nesteroidiene sunt de natură gastrointestinală. Pot apărea ulcere peptice, perforații sau sângerări gastrointestinale, uneori fatale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). Ca urmare a administrării de antiinflamatoare nesteroidiene, s-au raportat greață, vărsături, diaree, balonare, constipație, dispepsie, durere abdominală, melene, hematemeze, stomatite ulceroase, agravarea colitei și bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Gastrita s-a observat mai puțin frecvent.

La aproximativ 20% din pacienții tratați cu lornoxicam se preconizează apariția reacțiilor adverse. Cele mai frecvente reacții adverse ale lornoxicamului includ greață, dispepsie, indigestie, durere abdominală, vărsături și diaree. În general, aceste simptome au apărut la mai puțin de 10% din pacienții care au participat la studiile disponibile.

Edemul, hipertensiunea și insuficiența cardiacă au fost raportate în asociere cu tratamentul cu AINS.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează faptul că unele AINS (în special la doze mari și în cadrul tratamentelor pe termen lung) se pot asocia cu o creștere a riscului de evenimente arteriale de tip trombotic (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Se enumără mai jos reacțiile adverse care au apărut în general la peste 0,05% din cei 6.417 pacienți tratați în cadrul studiilor clinice de faze II, III și IV.

Foarte frecvent ( $\geq 1/10$ ); frecvent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mai puțin frecvent ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rar ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); foarte rar ( $< 1/10.000$ ).

#### Infecții și infestări

Rar: Faringită.

#### Tulburări hematologice și limfatice

Rar: Anemie, trombocitopenie, leucopenie, timp de sângerare prelungit

Foarte rar: Echimoză.

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rar: Hipersensibilitate.

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvent: Anorexie, modificări ale greutateii.

#### Tulburări psihice

Mai puțin frecvent: Insomnie, depresie.

Rar: Confuzie, nervozitate, agitație.

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvent: Cefalee și amețeli ușoare și trecătoare.

Rar: Somnolență, parestezie, disgeuzie, tremor, migrenă.

#### Tulburări oculare

Mai puțin frecvent: Conjunctivită

Rar: Tulburări oculare.

#### Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvent: Vertij, tinitus.

#### Tulburări cardiace

Mai puțin frecvent: Palpitații, tahicardie, edem, insuficiență cardiacă.

#### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvent: Eritem, edem.

Rar: Hipertensiune, bufeuri, hemoragie, hematom.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvent: Rinită.

Rar: Dispnee, tuse, bronhospasm.

#### Tulburări gastrointestinale

Frecvent: Greață, durere abdominală, dispepsie, diaree, vărsături.

Mai puțin frecvent: Constipație, balonare, eructații, gură uscată, gastrită, ulcer gastric, durere în partea superioară a abdomenului, ulcer duodenal, ulcerații ale cavității bucale.

Rar: Melenă, hematemeză, stomatită, esofagită, reflux gastroesofagian, disfagie, stomatită aftoasă, glosită (limbă dureroasă sau umflată), ulcer peptic perforat.

#### Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvent: Creșteri în testele funcției hepatice, SGPT (ALT) sau SGOT (AST).

Rar: Funcție hepatică anormală.

Foarte rar: Afectare hepatocelulară.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvent: Eruptie, prurit, hiperhidroză, eritem, urticarie, alopecie.

Rar: Dermatită, purpura.

Foarte rar: Edem și reacții pustuloase, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvent: Artralgie.

Rar: Dureri ale oaselor, spasme musculare, mialgie.

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Rar: Nicturia, tulburări de micțiune, creștere a azotului ureic din sânge și a concentrațiilor de creatinină.

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvent: Indispoziție, edem facial.

Rar: Astenie.

### **4.9 Supradozaj**

Până în acest moment nu s-a raportat niciun caz de supradozaj care să permită definirea consecințelor unei supradozări, sau care să sugereze gestionări specifice. Totuși, se poate preconiza că după o supradozare cu lornoxicam se pot observa următoarele simptome: Greață, vărsături, simptome cerebrale (amețeală, tulburări de vedere). Simptomele severe sunt ataxia cu evoluție spre comă și crampe, afectări ale ficatului și rinichilor și, probabil, tulburări de coagulare.

În cazul unei supradoze reale sau bănuite, medicamentul trebuie oprit. Datorită timpului scurt de înjumătățire, lornoxicamul este excretat rapid. Lornoxicamul nu poate fi eliminat prin dializă. Până la această dată nu se cunoaște niciun antidot specific. Trebuie luate în considerare măsurile obișnuite de urgență, precum spălătura gastrică. Pe baza principiilor, numai administrarea de cărbune activ imediat după lornoxicam poate duce la diminuarea absorbției medicamentului. Tulburările gastrointestinale pot fi tratate, de ex., cu analog de prostaglandine sau ranitidină.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Produse antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene, derivați de oxicam  
Codul ATC: M01 AC05

Lornoxicam este un medicament antiinflamator nesteroidian cu proprietăți analgezice și aparține clasei derivaților de oxicam. Modul de acțiune al lornoxicam este în principal legat de inhibarea sintezei de prostaglandine (inhibarea enzimei ciclooxigenază), ducând la desensibilizarea nociceptorilor periferici și, ca urmare, la inhibarea inflamației. S-a sugerat și un efect central asupra nocicepției, care pare a fi independent de efectele antiinflamatoare.

Lornoxicamul nu are efect asupra semnelor vitale (de ex. temperatura corpului, frecvența respiratorie, ritmul cardiac, presiunea arterială, ECG, spirometrie).

Proprietățile analgezice ale lornoxicamului au fost demonstrate cu succes în mai multe studii clinice, în timpul dezvoltării medicamentului.

Din cauza unei iritații gastrointestinale și a unui efect ulcerogen sistemic legate de inhibarea sintezei de prostaglandine, sechelele gastrointestinale sunt efecte secundare frecvente după tratamentul cu lornoxicam, ca și în cazul altor antiinflamatoare nesteroidiene.

Într-un studiu clinic efectuat pe pacienți suferind de durere după extracția unui al treilea molar lovit, comprimatele filmate de lornoxicam Rapid au prezentat o intrare în acțiune mai rapidă în comparație cu comprimatele filmate de lornoxicam.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbția

Lornoxicam este absorbit rapid și aproape complet din tractul gastrointestinal. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după aproximativ 30 de minute.  $C_{max}$  pentru comprimatele filmate de Xefo Rapid este mai mare decât  $C_{max}$  pentru comprimatele filmate de Xefo și echivalent cu  $C_{max}$  pentru forma parenterală a lornoxicam. Biodisponibilitatea absolută a comprimatelor filmate de Xefo Rapid este de 90-100 %, echivalentă cu cea a comprimatelor filmate de Xefo. Nu s-a observat niciun efect de primă trecere. Timpul mediu de înjumătățire la eliminare este de 3-4 ore.

Nu sunt disponibile date privind ingerarea de comprimate filmate de Xefo Rapid în timpul meselor dar, pe baza datelor disponibile pentru comprimatele filmate de Xefo, pot apărea o reducere a  $C_{max}$ , o creștere a  $T_{max}$ , și o reducere a absorbției (ASC) lornoxicamului.

#### Distribuție

Lornoxicam se găsește în plasmă în formă neschimbată și ca metabolitul său hidroxiilat. Afinitatea lornoxicamului la proteinele din plasmă este de 99% și nu depinde de concentrație.

#### Biotransformare

Lornoxicam este metabolizat în cea mai mare parte în ficat, mai întâi în 5-hidroxi-lornoxicam inactiv, prin hidroxilare. CYP2C9 este implicată în această biotransformare a lornoxicamului. Datorită poliformismului genetic, pentru această enzimă există persoane care metabolizează lent sau rapid, fapt care poate duce la concentrații semnificativ crescute de lornoxicam plasmatic la cei cu metabolizare lentă. Metabolitul

hidroxilat nu prezintă activitate farmacologică. Lornoxicam este metabolizat complet și aprox. 2/3 sunt eliminate prin ficat și 1/3 prin rinichi ca substanță inactivă.

Testat pe animale, lornoxicam nu a indus enzime hepatice. Din datele de studiu clinic, nu există nicio evidență a acumulării de lornoxicam după administrări repetate, când este administrat conform dozării recomandate. Acest rezultat a fost sprijinit de datele de monitorizare a medicamentului pe o perioadă de un an de studii.

#### Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire la eliminare al compusului „părinte” este de 3 până la 4 ore. După administrare orală, aprox. 50% este excretat în fecale și 42% prin rinichi, în principal ca 5-hidroxilornoxicam. Timpul mediu de înjumătățire de eliminare al 5-hidroxilornoxicamului este de aprox. 9 ore după o doză parenterală unică sau de două ori pe zi.

La vârstnicii peste 65 de ani, clearance-ul este redus cu 30-40%. În afară de un clearance redus, nu există modificări semnificative în profilul cinetic al lornoxicam la pacienții vârstnici.

Nu există modificări semnificative în profilul cinetic al lornoxicam la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, cu excepția acumulării în cazul pacienților cu boală hepatică cronică după 7 zile de tratament cu doze zilnice de 12 și 16 mg.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Lornoxicam a cauzat toxicitate renală și ulcerare gastrointestinale în cadrul studiilor de toxicitate a dozei unice și repetate, desfășurate pe mai multe specii.

La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine a rezultat în pierderi crescute pre și post implantare și de mortalitate embrio-fetală. În plus, s-au raportat incidențe crescute ale unor malformații diverse, inclusiv cardiovasculare, la animale cărora li s-a administrat un inhibitor de sinteză de prostaglandine, în perioada organogenetică.

La șobolan, lornoxicamul a afectat fertilitatea (efecte asupra ovulației și implantării) și a afectat sarcina și nașterea. La iepure și șobolan, lornoxicamul a cauzat închiderea prematură a ductului arterial, din cauza inhibării ciclooxigenazei.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Celuloză microcristalină  
Carbonat de sodiu hidrogenat  
Fosfat hidrogenat de calciu anhidric  
Hidroxiopropilceluloză cu substituție redusă  
Hidroxiopropilceluloză  
Stearat de calciu

#### Film:

Dioxid de titan (E171)  
Talc  
Propilen glicol  
Hipromeloză

### **6.2 Incompatibilități**

Nu se aplică.

**6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

**6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister aluminiu/aluminiu.

Dimensiunea ambalajelor: 6, 10, 20, 30, 50, 100 și 250 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

[A se completa la nivel național]

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

[A se completa la nivel național]

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xefo și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg, pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Un flacon conține lornoxicam 8 mg. Asigură 4 mg lornoxicam pe ml când este reconstituit conform indicațiilor.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere: Galbenă, substanță solidă

Solvent: Soluție limpede

Osmolaritatea soluției reconstituite este de aprox. 328 mosmol/kg și pH-ul este de aproximativ 8,7.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Ameliorarea pe termen scurt a durerii ușoare sau moderate.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Pentru toți pacienții, dozarea adecvată trebuie să se bazeze pe răspunsul individual la tratament.

#### Durere

Doza recomandată: 8 mg intravenos sau intramuscular. Doza zilnică nu trebuie să depășească 16 mg. Unii pacienți ar putea necesita administrarea altor 8 mg în primele 24 ore.

Calea de administrare este injectarea intravenoasă (i.v.) sau cea intramusculară (i.m.). La administrarea i.v., durata injectării trebuie să fie de cel puțin 15 secunde, iar pentru i.m., cel puțin 5 secunde.

După prepararea soluției, acul trebuie schimbat. În cazul injectării i.m., este necesar un ac suficient de lung pentru o injectare intramusculară profundă.

Pentru mai multe instrucțiuni privind manipularea produsului înainte de administrare, vezi pct. 6.1.

Medicamentul este numai pentru utilizare unică.

#### Informații suplimentare privind categoriile speciale de pacienți

##### Copii și adolescenți

Lornoxicam nu este recomandat pentru utilizare la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

##### Vârstnici

Nu este necesară o dozare specială pentru pacienții în vârstă de peste 65 ani, cu excepția cazului în care funcția renală sau hepatică este alterată. Lornoxicam trebuie administrat cu precauție deoarece efectele adverse gastrointestinale sunt mai puțin bine tolerate la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.4.).

##### Insuficiența renală

Pentru pacienții care prezintă insuficiență renală ușoară sau moderată, trebuie luată în considerare reducerea dozei (vezi pct. 4.4).

#### Insuficiența hepatică

Pentru pacienții care prezintă insuficiență hepatică moderată, trebuie luată în considerare reducerea dozei (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse pot fi minimizate prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pe cea mai scurtă durată necesară pentru a controla simptomele (vezi pct. 4.4).

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la lornoxicam sau la oricare dintre excipienți
- Trombocitopenie
- Hipersensibilitate (simptome precum astm, rinită, angioedem sau urticarie) la alte antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv acid acetilsalicilic
- Insuficiență cardiacă severă
- Sângerare gastrointestinală, sângerare cerebro-vasculară sau alte tulburări de sângerare
- Antecedente de sângerare sau perforare gastrointestinală legate de terapia anterioară cu antiinflamatoare nesteroidiene
- Ulcer peptic/hemoragie activ(ă) sau recidivă (două sau mai multe episoade dovedite de ulcerare sau sângerare)
- Insuficiență hepatică severă
- Insuficiență renală severă (creatinină serică > 700  $\mu\text{mol/l}$ )
- Al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6)

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Lornoxicam trebuie administrat numai după o atentă evaluare a riscului în raport cu avantajele în cazul următoarelor tulburări:

- Insuficiența renală: lornoxicam trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară (creatinină serică 150-300  $\mu\text{mol/l}$ ) până la moderată (creatinină serică 300-700  $\mu\text{mol/l}$ ) din cauza dependenței de prostaglandină pentru întreținerea fluxului sanguin renal. Tratamentul cu lornoxicam trebuie întrerupt în cazul în care funcția renală se deteriorează în timpul tratamentului.
- Funcțiile renale trebuie monitorizate la pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore, la cei cu insuficiență cardiacă, la cei care primesc tratament cu diuretice, la cei care primesc tratament concomitent cu medicamente despre care se presupune sau se știe că pot provoca afectarea rinichilor.
- Pacienți cu tulburări de coagulare a sângelui: Sunt recomandate monitorizarea clinică atentă și teste de laborator (de ex. APTT - timp de tromboplastină parțial activat).
- Insuficiența hepatică (de ex. ciroză hepatică): Trebuie luate în considerare monitorizarea clinică și evaluarea de laborator la intervale regulate în cazul pacienților care prezintă alterare a funcției hepatice deoarece poate apărea acumularea de lornoxicam (creștere în ASC) după tratamentul cu doze zilnice de 12-16 mg. În afară de aceasta, insuficiența hepatică nu pare să afecteze parametrii farmacocinetici ai lornoxicam în comparație cu subiecții sănătoși.
- Tratamentul de lungă durată (peste 3 luni): Sunt recomandate analize de laborator regulate de hematologie (hemoglobină), ale funcțiilor renale (creatinină) și ale enzimelor hepatice.
- Vârstnicii peste 65 ani: Este recomandată monitorizarea funcțiilor renale și hepatice. Se recomandă precauție la pacienții vârstnici postoperator.

Trebuie evitată utilizarea lornoxicamului concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2.

Reacțiile adverse pot fi minimizate utilizând cea mai mică doză eficace, pe cea mai scurtă durată de timp necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2, precum și riscurile gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos).

Sângerare, ulcerare și perforare gastrointestinale: Sângerarea, ulcerarea și perforarea gastrointestinale, care pot fi fatale, au fost raportate în cazul tuturor antiinflamatoarelor nesteroidiene, în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastrointestinale grave.

Riscul de sângerare, ulcerare și perforare gastrointestinale este mai mare la doze crescute de antiinflamatoare nesteroidiene, în cazul pacienților cu antecedente de ulcer, mai ales dacă prezintă complicații cu hemoragie sau perforare (vezi pct. 4.3) și la persoanele vârstnice. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. La acești pacienți trebuie luată în considerare combinarea terapiei cu agenți protectivi (de ex. misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni), precum și la pacienții care necesită concomitent doze scăzute de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul gastrointestinal (vezi mai jos și pct. 4.5). Este recomandată monitorizarea clinică la intervale regulate.

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastrointestinală, mai ales cei în vârstă, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special sângerare gastrointestinală) mai ales în etapele inițiale ale tratamentului.

Se recomandă atenție la pacienții care primesc concomitent o medicație care ar putea mări riscul de ulcerare sau sângerare, precum corticosteroizi orali, anticoagulante precum warfarina, inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei sau agenți antiplachetari precum acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Când apare sângerarea sau ulcerarea gastrointestinală la pacienții care primesc lornoxicam, trebuie să se renunțe la tratament.

Antiinflamatoarele nesteroidiene trebuie administrate cu atenție la pacienții cu antecedente de boală gastrointestinală (colite ulceroase, boala Crohn) deoarece starea lor se poate agrava (vezi pct. 4.8).

Persoanele vârstnice au o frecvență mai mare de reacții adverse la antiinflamatoarele nesteroidiene, mai ales sângerări și perforări gastrointestinale care pot fi fatale (vezi pct. 4.3).

Este necesară atenție la pacienții cu antecedente de hipertensiune și/sau insuficiență cardiacă, deoarece s-au raportat retenția de fluide și edeme legate de terapia cu antiinflamatoare nesteroidiene.

Pentru pacienții cu istoric de hipertensiune și/sau insuficiență cardiacă ușoară până la moderată sunt necesare o monitorizare și consilierea adecvată, întrucât au fost raportate cazuri de retenție de fluid și edem în asociere cu tratamentul cu AINS.

Datele clinice și epidemiologice sugerează faptul că unele AINS (în special la doze mari și în cadrul tratamentelor pe termen lung) se pot asocia cu o ușoară creștere a riscului de evenimente arteriale de tip trombotic (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru a exclude un asemenea risc pentru lornoxicam.

Pacienții cu hipertensiune necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică cunoscută, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu Lornoxicam numai după o atentă evaluare a situației. O evaluare similară trebuie făcută și înainte de a iniția un tratament pe termen lung la pacienți cu factori de risc pentru boli cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Tratamentul concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene și heparină în contextul unei rahianestezii sau a unei anestezii epidurale crește riscul de hematoma spinal/epidural (vezi pct. 4.5).

S-au raportat foarte rar reacții cutanate grave, unele dintre ele fatale, incluzând dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză toxică epidermică, în legătură cu utilizarea de antiinflamatoare nesteroidiene (vezi pct. 4.8). Pacienții se află la cel mai ridicat risc al acestor reacții la începutul terapiei, debutul reacției apărând, în majoritatea cazurilor, în prima lună de tratament. Administrarea de lornoxicam trebuie întreruptă la prima apariție de erupție cutanată, de leziuni ale mucoasei sau la oricare alt semn de hipersensibilitate.

Lornoxicam reduce agregarea plachetelor și prelungește timpul de sângerare; ca urmare, trebuie atenție la administrare în cazul pacienților cu tendință mărită la sângerare.

Tratamentul concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene și tacrolimus poate crește riscul de nefrotoxicitate din cauza sintezei reduse a prostaciclinei în rinichi. Ca urmare, funcția renală trebuie monitorizată îndeaproape la pacienții care se află sub terapie combinată.

Ca în cazul majorității antiinflamatoarelor nesteroidiene, s-au raportat creșterea ocazională a concentrației de transaminaze serice, creșterea bilirubinei serice sau creșterea altor parametri ai funcției hepatice, precum și creșteri ale creatininei serice și azotului ureic din sânge, precum și alte anomalii ale analizelor de laborator. În cazul în care, asemenea anomalii sunt semnificative sau persistă, administrarea de lornoxicam trebuie oprită și trebuie prescrise investigații adecvate.

Utilizarea lornoxicamului, la fel ca a oricărui alt medicament cunoscut pentru efectul său de inhibare a sintezei de ciclooxygenaze/prostaglandine, poate afecta fertilitatea și nu este recomandat la femeile care încearcă să rămână gravide. Trebuie luată în considerare retragerea tratamentului cu lornoxicam la femeile care întâmpină dificultăți în a rămâne gravide sau care se investighează pentru infertilitate.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă de lornoxicam și

- Cimetidină: Concentrații crescute de lornoxicam în plasmă (Nu s-au demonstrat interacțiuni între lornoxicam și ranitidină sau lornoxicam și antiacizi).
- Anticoagulante: Antiinflamatoarele nesteroidiene pot mări efectul anticoagulantelor, precum warfarina (vezi pct. 4.4). Trebuie efectuată monitorizarea atentă a INR.
- Fenprocumon: Efect scăzut al tratamentului cu fenprocumon.
- Heparină: Antiinflamatoarele nesteroidiene cresc riscul de hematom spinal/epidural când sunt administrate concomitent cu heparină în contextul unei rahianestezii sau a unei anestezii epidurale.
- Inhibitori ACE: Efectul antihipertensiv al inhibitorului ECA poate scădea.
- Diuretice: Efect diuretic și antihipertensiv scăzut al diureticelor de ansă și diureticelor tiazidice.
- Blocante beta-adrenergice: Eficacitate antihipertensivă scăzută.
- Digoxin: Clearance-ul renal al digoxinului este scăzut.
- Corticosteroizi: Risc crescut de ulcerare sau sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Antibiotice chinolone: Risc crescut de crize convulsive.
- Agenți antiplachetari: Risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Alte antiinflamatoare nesteroidiene: Risc crescut de sângerare gastrointestinală.
- Metotrexat: Concentrație serică crescută a metotrexatului. Poate rezulta o toxicitate crescută. Dacă trebuie utilizată o terapie concomitentă, se va efectua o monitorizare atentă.
- Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (SSRI-uri): Risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).
- Litiu: Antiinflamatoarele nesteroidiene inhibă clearance-ul renal al litiului, și ca urmare concentrația serică a litiului poate crește peste limitele de toxicitate. De aceea, concentrațiile de litiu seric necesită monitorizare, mai ales pe duratele de început, reglare și renunțare ale tratamentului.
- Ciclosporină: Concentrație serică crescută a ciclosporinei. Nefrotoxicitatea ciclosporinei poate fi mărită prin efectele renale mediate ale prostaglandinei. În timpul tratamentului combinat, trebuie monitorizată funcția renală.
- Sulfonilureice: Risc crescut de hipoglicemie.
- Inductori și inhibitori cunoscuți ai izoenzimelor CYP2C9: lornoxicamul (ca și alte antiinflamatoare nesteroidiene care depind de citocromul P450 2C9 (izoenzima CYP2C9)) are interacțiuni cu inductori și inhibitori cunoscuți ai izoenzimelor CYP2C9 (vezi pct. 5.2 Biotransformare).
- Tacrolimus: Risc crescut de nefrotoxicitate din cauza sintezei reduse a prostaciclinei în rinichi. În timpul tratamentului combinat, trebuie monitorizată funcția renală.

#### **4.6 Sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Lornoxicam este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină și nu trebuie utilizat în timpul primului și al doilea trimestru de sarcină și în timpul nașterii deoarece nu sunt disponibile date clinice referitoare la efectele acestuia în aceste perioade.

Nu există date adecvate privind utilizarea lornoxicamului la femeile gravide. Studiile pe animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea un efect advers asupra sarcinii și/sau asupra dezvoltării embrio-fetale. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort și de malformație cardiacă după utilizarea inhibitorului sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Se presupune că riscul crește odată cu doza și durata terapiei. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine a rezultat în pierderi crescute pre și post implantare și de mortalitate embrio-fetală. Inhibitorii sintezei de prostaglandine nu trebuie administrați în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Inhibitorii sintezei de prostaglandine administrați în timpul celui de al treilea trimestru de sarcină pot expune fătul la toxicitate cardiopulmonară (închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară) și la disfuncții renale care pot duce la insuficiență renală și deci, la o cantitate redusă de lichid amniotic. La sfârșitul sarcinii, inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune mama și fătul la timp crescut de sângerare și inhibarea contracțiilor uterine, care pot întârzia sau prelungi travaliul. Ca urmare, utilizarea lornoxicamului în al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

### **Alăptarea**

Nu există date referitoare la excreția lornoxicamului în laptele matern. Lornoxicamul este excretat în concentrații relativ mari în lapte la șobolani aflați în lactație. Ca urmare, lornoxicamul nu trebuie utilizat la femeile care alăptează.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții care prezintă amețeli și/sau somnolență sub tratamentul cu lornoxicam trebuie să se abțină de la a conduce vehicule sau a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse observate în cazul antiinflamatoarelor nesteroidiene sunt de natură gastrointestinală. Pot apărea ulcere peptice, perforații sau sângerări gastrointestinale, uneori fatale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). Ca urmare a administrării de antiinflamatoare nesteroidiene, s-au raportat greață, vărsături, diaree, balonare, constipație, dispepsie, durere abdominală, melene, hematemeze, stomatite ulceroase, agravarea colitei și bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Gastrita s-a observat mai puțin frecvent.

La aproximativ 20% din pacienții tratați cu lornoxicam se preconizează apariția reacțiilor adverse. Cele mai frecvente reacții adverse ale lornoxicamului includ greață, dispepsie, indigestie, durere abdominală, vărsături și diaree. În general, aceste simptome au apărut la mai puțin de 10% din pacienții care au participat la studiile disponibile.

Edemul, hipertensiunea și insuficiența cardiacă au fost raportate în asociere cu tratamentul cu AINS.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează faptul că unele AINS (în special la doze mari și în cadrul tratamentelor pe termen lung) se pot asocia cu o creștere a riscului de evenimente arteriale de tip trombotic (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Se enumără mai jos reacțiile adverse care au apărut în general la peste 0,05% din cei 6.417 pacienți tratați în cadrul studiilor clinice de faze II, III și IV.

Foarte frecvent ( $\geq 1/10$ ); frecvent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mai puțin frecvent ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rar ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); foarte rar ( $< 1/10.000$ ).

### **Infecții și infestări**

Rar: Faringită.

### **Tulburări hematologice și limfatice**

Rar: Anemie, trombocitopenie, leucopenie, timp de sângerare prelungit

Foarte rar: Echimoză.

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rar: Hipersensibilitate.

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvent: Anorexie, modificări ale greutății.

#### Tulburări psihice

Mai puțin frecvent: Insomnie, depresie.

Rar: Confuzie, nervozitate, agitație.

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvent: Cefalee și amețeli ușoare și trecătoare.

Rar: Somnolență, parestezie, disgeuzie, tremor, migrenă.

#### Tulburări oculare

Mai puțin frecvent: Conjunctivită

Rar: Tulburări de vedere.

#### Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvent: Vertij, tinitus.

#### Tulburări cardiace

Mai puțin frecvent: Palpitații, tahicardie, edem, insuficiență cardiacă.

#### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvent: Eritem, edem.

Rar: Hipertensiune, bufeuri, hemoragie, hematom.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvent: Rinită.

Rar: Dispnee, tuse, bronhospasm.

#### Tulburări gastrointestinale

Frecvent: Greață, durere abdominală, dispepsie, diaree, vărsături.

Mai puțin frecvent: Constipație, balonare, eructații, gură uscată, gastrită, ulcer gastric, durere în partea superioară a abdomenului, ulcer duodenal, ulceratii ale cavității bucale.

Rar: Melenă, hematemeză, stomatită, esofagită, reflux gastroesofagian, disfagie, stomatită aftoasă, glosită (limbă dureroasă sau umflată), ulcer peptic perforat.

#### Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvent: Creșteri în testele funcției hepatice, SGPT (ALT) sau SGOT (AST).

Rar: Funcție hepatică anormală.

Foarte rar: Afectare hepatocelulară.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvent: Erupție, prurit, hiperhidroză, eritem, urticarie, alopecie.

Rar: Dermatită, pupura.

Foarte rar: Edem și reacții pustuloase, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvent: Artralgie.

Rar: Dureri ale oaselor, spasme musculare, mialgie.

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Rar: Nicturia, tulburări de micțiune, creștere a azotului ureic din sânge și a concentrațiilor de creatinină.

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvent: Indispoziție, edem facial.

Rar: Astenie.

#### **4.9 Supradozaj**

Până în acest moment nu s-a raportat niciun caz de supradozaj care să permită definirea consecințelor unei supradozări, sau care să sugereze gestionări specifice. Totuși, se poate preconiza că după o supradozare cu lornoxicam se pot observa următoarele simptome: Greață, vărsături, simptome cerebrale (amețeală, tulburări de vedere). Simptomele severe sunt ataxia cu evoluție spre comă și crampe, afectări ale ficatului și rinichilor și, probabil, tulburări de coagulare.

În cazul unei supradoze reale sau bănuite, tratamentul trebuie oprit. Datorită timpului scurt de înjumătățire, lornoxicamul este excretat rapid. Lornoxicamul nu poate fi eliminat prin dializă. Până la această dată nu se cunoaște niciun antidot specific. Tulburările gastrointestinale pot fi tratate, de ex., cu analog de prostaglandine sau ranitidină.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Produse antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene, derivați de oxicam  
Codul ATC: M01 AC05

Lornoxicam este un medicament antiinflamator nesteroidian cu proprietăți analgezice și aparține clasei derivaților de oxicam. Modul de acțiune al lornoxicam este în principal legat de inhibarea sintezei de prostaglandine (inhibarea enzimei ciclooxigenază), ducând la desensibilizarea nociceptorilor periferici și, ca urmare, la inhibarea inflamației. S-a sugerat și un efect central asupra nocicepției, care pare a fi independent de efectele antiinflamatoare.

Lornoxicamul nu are efect asupra semnelor vitale (de ex. temperatura corpului, frecvența respiratorie, ritmul cardiac, presiunea arterială, ECG, spirometrie).

Proprietățile analgezice ale lornoxicamului au fost demonstrate cu succes în mai multe studii clinice, în timpul dezvoltării medicamentului.

Din cauza unei iritații gastrointestinale și a unui efect ulcerogen sistemic legate de inhibarea sintezei de prostaglandine, sechelele gastrointestinale sunt efecte secundare frecvente după tratamentul cu lornoxicam, ca și în cazul altor antiinflamatoare nesteroidiene.

#### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

##### Absorbția

Lornoxicam 8 mg pulbere pentru soluție injectabilă este destinat injectării intravenoase (i.v) sau intramusculare (i.m.). După injectarea i.m., concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după aproximativ 0,4 ore. Biodisponibilitatea absolută (calculată pe ASC) după administrarea i.m. este de 97 %.

##### Distribuție

Lornoxicam se găsește în plasmă în formă neschimbată și ca metabolitul său hidroxilat. Afinitatea lornoxicamului la proteinele din plasmă este de 99% și nu depinde de concentrație.

##### Biotransformare

lornoxicam este metabolizat în cea mai mare parte în ficat, mai întâi în 5-hidroxilornoxicam inactiv, prin hidroxilare. CYP2C9 este implicată în această biotransformare a lornoxicamului. Datorită poliformismului genetic, pentru această enzimă există persoane care metabolizează lent sau rapid, fapt care poate duce la concentrații semnificativ crescute de lornoxicam plasmatic la cei cu metabolizare lentă. Metabolitul hidroxilat nu prezintă activitate farmacologică. lornoxicam este metabolizat complet și aprox. 2/3 sunt eliminate prin ficat și 1/3 prin rinichi ca substanță inactivă.

Testat pe animale, lornoxicam nu a indus enzime hepatice. Din datele de studiu clinic, nu există nicio evidență a acumulării de lornoxicam după administrări repetate, când este administrat conform dozării recomandate. Acest rezultat a fost sprijinit de datele de monitorizare a medicamentului pe o perioadă de un an de studii.

#### Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire la eliminare al compusului „părinte” este de 3 până la 4 ore. După administrare orală, aprox. 50% este excretat în fecale și 42% prin rinichi, în principal ca 5-hidroxilornoxicam. Timpul mediu de înjumătățire de eliminare al 5-hidroxilornoxicamului este de aprox. 9 ore după o doză parenterală unică sau de două ori pe zi.

La vârstnicii peste 65 de ani, clearance-ul este redus cu 30-40%. În afară de un clearance redus, nu există modificări semnificative în profilul cinetic al lornoxicam la pacienții vârstnici.

Nu există modificări semnificative în profilul cinetic al lornoxicam la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, cu excepția acumulării în cazul pacienților cu boală hepatică cronică după 7 zile de tratament cu doze zilnice de 12 și 16 mg.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Lornoxicam a cauzat toxicitate renală și ulcerare gastrointestinale în cadrul studiilor de toxicitate a dozei unice și repetate, desfășurate pe mai multe specii.

La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine a rezultat în pierderi crescute pre și post implantare și de mortalitate embrion-fetală. În plus, s-au raportat incidente crescute ale unor malformații diverse, inclusiv cardiovasculare, la animale cărora li s-a administrat un inhibitor de sinteză de prostaglandine, în perioada organogenetică.

La șobolan, lornoxicamul a afectat fertilitatea (efecte asupra ovulației și implantării) și a afectat sarcina și nașterea. La iepure și șobolan, lornoxicamul a cauzat închiderea prematură a ductului arterial, din cauza inhibării ciclooxygenazei.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere:

Manitol

Trometamol

Edetat disodic

#### Solvent:

Apă pentru injecții

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

Soluția reconstituită: În stare utilizabilă, s-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică pentru o perioadă de 24 ore la 21°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ).

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele și condițiile de depozitare în stare utilizabilă, înainte de utilizarea efectivă, intră în responsabilitatea

utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi între 2 și 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluția a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. Păstrați flaconul în ambalajul original.  
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

1 set conține:

Pulbere pentru injectare, 8 mg: Flacon (4R/8R) din sticlă de culoarea chihlimbarului (clasa I) cu dop din cauciuc etanșat cu capac din aluminiu, capsat.

Apă pentru injectare, 2 ml: Fiolă din sticlă transparentă.

Dimensiunile ambalajelor: 1, 5, 6 și 10 seturi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluția pentru injectare este preparată prin dizolvarea conținutului unui flacon în apa pentru injectare din fiola însoțitoare, chiar înainte de utilizare. Aspectul produsului după reconstituire este un lichid galben și limpede.

Dacă se observă semne vizibile de deteriorare a produsului, acesta trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Lornoxicam prezintă compatibilitate cu 0,9% NaCl, 5% dextroză (glucoză) și soluție Ringer.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

### **8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

[A se completa la nivel național]

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

[A se completa la nivel național]

## **ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****AMBALAJ EXTERIOR DIN CARTON PENTRU BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xefo și numele asociate (vezi Anexa I) 4 mg tablete filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Lornoxicam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un comprimat filmat conține lornoxicam 4 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză monohidrat  
Pentru alți excipienți, vezi prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate  
20 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
50 comprimate filmate  
100 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare pe cale orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

[A se completa la nivel național]

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**AMBALAJ EXTERIOR DIN CARTON PENTRU RECIPIENTUL CU COMPRIMATE ȘI ETICHETA RECIPIENTULUI CU COMPRIMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xefo și numele asociate (vezi Anexa I) 4 mg comprimate filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Lornoxicam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un comprimat filmat conține lornoxicam 4 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză monohidrat  
Pentru ceilalți excipienți, consultați prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

250 comprimate filmate  
500 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Annex I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

[A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xefo și numele asociate (vezi Anexa I) 4 mg comprimate filmate  
[Vezi Annex I – a se completa la nivel național]

Lornoxicam

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Annex I – a se completa la nivel național]

{Nume}

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****AMBALAJ EXTERIOR DIN CARTON PENTRU BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xefo și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg comprimate filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Lornoxicam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un comprimat filmat conține lornoxicam 8 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză monohidrat  
Pentru alți excipienți, vezi prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate  
20 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
50 comprimate filmate  
100 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare pe cale orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

[A se completa la nivel național]

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR**

**AMBALAJ EXTERIOR DIN CARTON PENTRU RECIPIENTUL CU COMPRIMATE ȘI ETICHETA RECIPIENTULUI CU COMPRIMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xefo și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg comprimate filmate  
[Vezi Anex I – a se completa la nivel național]

Lornoxicam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un comprimat filmat conține lornoxicam 8 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Lactoză monohidrat  
Pentru ceilalți excipienți, consultați prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

250 comprimate filmate  
500 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Annex I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

[A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xefo și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg comprimate filmate  
[Vezi Annex I – a se completa la nivel național]

Lornoxicam

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Annex I – a se completa la nivel național]

{Nume}

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****AMBALAJ EXTERIOR DIN CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xefo Rapid 8 mg și numele asociate (vezi Anexa I - pentru numele asociate)  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Lornoxicam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un comprimat filmat conține lornoxicam 8 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Pentru excipienți, vezi prospectul.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

6 comprimate filmate  
10 comprimate filmate  
20 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
50 comprimate filmate  
100 comprimate filmate  
250 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare pe cale orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

[A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xefo Rapid și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg comprimate filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Lornoxicam

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele}

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****AMBALAJ EXTERIOR DIN CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xefo și numele asociate (vezi Anexa I), 8 mg, pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Lornoxicam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un flacon conține lornoxicam 8 mg.

Soluția reconstituită: Un ml conține 4 mg lornoxicam

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Pulbere:

Manitol, Trometamol, Edetat disodic

Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

1 set conține:

Un flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă

O fiolă de solvent pentru soluție injectabilă

Dimensiunile ambalajelor: 1, 5, 6 și 10 seturi.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Utilizare intramusculară sau intravenoasă

Dizolvați lornoxicam 8 mg pulbere pentru soluție injectabilă în cei 2 ml de solvent însoțitor pentru soluție injectabilă, înainte de injectarea i.v. sau i.m. Produsul reconstituit este un lichid galben și limpede.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. Păstrați flaconul în ambalajul original.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

&lt;{telefon}&gt;

&lt;{fax}&gt;

&lt;{e-mail}&gt;

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

[A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI  
FLACON DIN STICLĂ PENTRU PULBERE DE LORNOXICAM**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Xefo și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg, pulbere pentru soluție injectabilă  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]  
Lornoxicam

i.v.  
i.m.

**2. MOD DE ADMINISTRARE**

Pulberea trebuie dizolvată în solventul însoțitor, înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

8 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FIOLĂ PENTRU SOLVENT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Solvent pentru soluție injectabilă  
Apă pentru preparate injectabile

i.v.  
i.m.

**2. MOD DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **PROSPECTUL**

## PROSPECTUL: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Xefo și numele asociate (vezi Anexa I) 4 mg comprimate filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Lornoxicam

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Xefo și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Xefo
3. Cum să utilizați Xefo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xefo
6. Informații suplimentare

### **1. CE ESTE XEFO ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Xefo este un medicament antiinflamator nesteroidian și antireumatic din clasa derivaților de oxicam. Este destinat ameliorării pe termen scurt a durerii acute ușoare sau moderate și ameliorării simptomatice a durerii și inflamației în artrita reumatoidă și osteoartrită.

### **2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI XEFO**

**Nu utilizați Xefo**

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la lornoxicam sau la oricare dintre componentele comprimatelor filmate Xefo 4 mg.
- dacă suferiți de trombocitopenie
- dacă sunteți hipersensibil la alte antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv acid acetilsalicilic.
- dacă suferiți de insuficiență cardiacă gravă
- dacă suferiți de sângerare gastrointestinală, sângerare cerebro-vasculară sau alte tulburări de sângerare
- dacă aveți antecedente de sângerare sau perforare gastrointestinală legate de terapia anterioară cu antiinflamatoare nesteroidiene
- dacă suferiți de ulcer peptic activ recidivat
- dacă suferiți de insuficiență gravă a funcției hepatice
- dacă suferiți de insuficiență gravă a funcției renale
- dacă sunteți în ultimele trei luni de sarcină

**Aveți grijă deosebită când utilizați Xefo**

- dacă aveți insuficiență renală
- dacă aveți antecedente de hipertensiune și/sau insuficiență cardiacă, precum și retenție de fluide și edem
- dacă suferiți de colită ulceroasă sau boala Crohn
- dacă aveți antecedente de tendință la sângerare

Dacă suferiți de tulburări de coagulare a sângelui, insuficiență hepatică, dacă sunteți vârstnic sau veți fi tratat cu Xefo mai mult de 3 luni, medicul dvs. vă poate monitoriza prin analize de laborator efectuate frecvent.

Dacă urmează să fiți tratat cu heparină sau tacrolimus concomitent cu Xefo, vă rugăm să informați medicul în legătură cu medicația dvs. actuală.

Xefo nu trebuie utilizat concomitent cu alte antiinflamatoare nesteroidiene, precum acidul acetilsalicilic, ibuprofen și inhibitori de COX-2. Dacă aveți incertitudini, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice simptome abdominale neobișnuite, precum sângerare abdominală, reacții cutanate, precum erupție, leziuni ale mucoaselor sau alte semne de hipersensibilitate, trebuie să încetați să mai utilizați Xefo și să contactați imediat medicul.

Medicamentele precum Xefo se pot asocia cu o creștere mică a riscului de atac de cord („infarct miocardic”) sau de accident vascular cerebral. Orice risc se mărește ca urmare a dozelor mari sau a tratamentului prelungit. Nu depășiți doza recomandată sau durata tratamentului.

Dacă aveți probleme cu inima, un accident vascular cerebral în antecedente sau credeți că ați putea avea riscuri în acest sens (de exemplu, dacă aveți tensiune arterială ridicată, diabet sau colesterol crescut, sau dacă sunteți fumător) trebuie să discutați despre tratamentul dumneavoastră cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

### **Utilizarea altor medicamente**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Xefo poate interfera cu alte medicamente.

O atenție deosebită trebuie acordată în cazul în care vi se administrează oricare din următoarele substanțe:

- Cimetidină
- Anticoagulante, precum heparină, fenoprocumon
- Corticosteroizi
- Metotrexat
- Litiu
- Agenți imunosupresivi, precum ciclosporină, tacrolimus
- Medicamente pentru inimă, precum digoxin, inhibitori ECA, blocante beta-adrenergice
- Diuretice
- Antibiotice chinolone
- Agenți antiplachetari
- Antiinflamatoare nesteroidiene, precum ibuprofen, acid acetilsalicilic
- Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei
- Sulfonilureice
- Inductori și inhibitori ai izoenzimelor CYP2C9

### **Utilizarea Xefo cu alimente și băuturi**

Comprimatele filmate de Xefo sunt destinate administrării orale și trebuie luate înainte de mese, cu o cantitate suficientă de lichid.

Ingerarea concomitentă de mâncare poate reduce absorbția medicamentului în organism.

### **Sarcina și alăptarea**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări, înainte de a lua orice medicament.

Xefo nu trebuie luat de către femeile aflate în primele șase luni de sarcină și de către cele care alăptează. Nu trebuie să luați Xefo în ultimele trei luni de sarcină.

Utilizarea Xefo poate afecta fertilitatea și nu este recomandată la femeile care încearcă să rămână gravide. Trebuie luată în considerare retragerea tratamentului Xefo la femeile care întâmpină dificultăți în a rămâne gravide sau care se investighează pentru infertilitate.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Xefo nu are influență, sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje.

### **Informații importante privind unele componente ale Xefo**

Comprimatele de Xefo 4 mg conțin lactoză monohidrat.

Dacă medicul v-a spus că aveți intoleranță la anumite zaharuri, contactați medicul înainte de a lua acest medicament.

## **3. CUM SĂ UTILIZAȚI XEFO**

Utilizați întotdeauna Xefo exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți: Doza uzuală este de 8-16 mg, împărțite în 2 sau 3 doze. Doza zilnică maximă recomandată este de 16 mg.

Comprimatele de Xefo trebuie înghițite cu o cantitate suficientă de lichid. Comprimatele trebuie luate înainte de mese.

Xefo nu este recomandat copiilor și adolescenților sub 18 ani din cauza lipsei datelor.

### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Xefo**

Vă rugăm să contactați medicul sau farmacistul în cazul în care vi s-a administrat mai mult Xefo decât vi s-a prescris.

În cazul unei supradoze, pot apărea următoarele simptome: Greață, vărsături, simptome cerebrale (amețeală, tulburări de vedere).

### **Dacă uitați să utilizați Xefo**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare referitoare la utilizarea acestui produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Xefo poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Medicamentele precum Xefo se pot asocia cu o creștere mică a riscului de atac de cord („infarct miocardic”) sau de accident vascular cerebral.

Cele mai frecvente reacții adverse ale Xefo includ greață, dispepsie, indigestie, durere abdominală, vărsături și diaree.

**Frecvent** (la mai puțin de 1 din 10, dar la mai mult de 1 din 100 de pacienți tratați)

Cefalee ușoară și trecătoare, amețeală, greață, durere abdominală, dispepsie, diaree, vărsături.

**Mai puțin frecvent** (la mai puțin de 1 din 100, dar la mai mult de 1 din 1.000 de pacienți tratați)

Anorexie, insomnie, depresie, conjunctivită, vertij, tinitus, palpitații, tahicardie, înroșire a pielii, constipație, balonare, eructații, gură uscată, gastrită, ulcer gastric, durere în partea superioară a abdomenului, ulcer duodenal, ulcerații ale cavității bucale, creștere în testele funcției hepatice, SGPT (ALT) sau SGOT (AST), erupție, prurit, hiperhidroză, eritem, urticarie, alopecie, artralgie, artrită reumatoidă, osteoartrită, indispoziție, edem facial, modificări ale greutateii, edem, rinită.

**Rar** (la mai puțin de 1 din 1.000, dar la mai mult de 1 din 10.000 de pacienți tratați)

Faringită, anemie, trombocitopenie, leucopenie, hipersensibilitate, confuzie, nervozitate, agitație, somolență, parestezie, disgeuzie, tremor, migrenă, tulburări de vedere, hipertensiune, bufeuri, hemoragie, hematom, dispnee, tuse, melenă, hematemeză, stomatită, esofagită, reflux gastroesofagian, disfagie, stomatită aftoasă, glosită (limbă dureroasă sau umflată), funcție hepatică anormală, dermatită, durere osoasă, spasme

musculare, mialgie, nicturia, tulburări de micțiune, astenie, timp de sângerare prelungit, pupura, bronhospasm, creștere a azotului ureic din sânge și concentrațiilor de creatinină, ulcer peptic perforat.

**Foarte rar** (la mai puțin de 1 din 10.000 de pacienți tratați)

Afectare hepatocelulară, echimoze, edem și reacții pustuloase, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **5. CUM SE PĂSTREAZĂ XEFO**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Blister: A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Recipient cu comprimate: Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați Xefo după data de expirare înscrisă pe cutie.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE**

### **Ce conține Xefo**

- Substanța activă este lornoxicam.
- Un comprimat filmat conține lornoxicam 4 mg.
- Celelalte componente sunt:  
Nucleu: Lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, povidonă, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu  
Film: Macrogol, dioxid de titan (E171), talc, hipromeloză

### **Cum arată Xefo și conținutul ambalajului**

Tableta filmată de Xefo 4 mg este o tabletă filmată de culoare alb-gălbui, alungită, având întipărit „L04”.

Xefo se distribuie în cutii de 10, 20, 30, 50, 100, 250 și 500 comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.**

[A se completa la nivel național]

## PROSPECTUL: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Xefo și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg comprimate filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Lornoxicam

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Xefo și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Xefo
3. Cum să utilizați Xefo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xefo
6. Informații suplimentare

### **1. CE ESTE XEFO ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Xefo este un medicament antiinflamator nesteroidian și antireumatic din clasa derivaților de oxicam. Este destinat tratamentului pe termen scurt al durerii acute ușoare sau moderate și simptomelor artritei reumatoide și osteoartritei, precum durerea și inflamarea încheieturilor.

### **2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI XEFO**

**Nu utilizați Xefo**

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la lornoxicam sau la oricare dintre componentele comprimatelor filmate Xefo 8 mg.
- dacă suferiți de trombocitopenie
- dacă sunteți hipersensibil la alte antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv acid acetilsalicilic.
- dacă suferiți de insuficiență cardiacă gravă
- dacă suferiți de sângerare gastrointestinală, sângerare cerebro-vasculară sau alte tulburări de sângerare
- dacă aveți antecedente de sângerare sau perforare gastrointestinală legate de terapia anterioară cu antiinflamatoare nesteroidiene
- dacă suferiți de ulcer peptic activ recidivat
- dacă suferiți de insuficiență gravă a funcției hepatice
- dacă suferiți de insuficiență gravă a funcției renale
- dacă sunteți în ultimele trei luni de sarcină

**Aveți grijă deosebită când utilizați Xefo**

- dacă aveți insuficiență renală
- dacă aveți antecedente de hipertensiune și/sau insuficiență cardiacă, precum și retenție de fluide și edem
- dacă suferiți de colită ulceroasă sau boala Crohn
- dacă aveți antecedente de tendință la sângerare

Dacă suferiți de tulburări de coagulare a sângelui, insuficiență hepatică, dacă sunteți vârstnic sau veți fi tratat cu Xefo mai mult de 3 luni, medicul dvs. vă poate monitoriza prin analize de laborator efectuate frecvent.

Dacă urmează să fiți tratat cu heparină sau tacrolimus concomitent cu Xefo, vă rugăm să informați medicul în legătură cu medicația dvs. actuală.

Xefo nu trebuie utilizat concomitent cu alte antiinflamatoare nesteroidiene, precum acidul acetilsalicilic, ibuprofen și inhibitori de COX-2. Dacă aveți incertitudini, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice simptome abdominale neobișnuite, precum sângerare abdominală, reacții cutanate, precum erupție, leziuni ale mucoaselor sau alte semne de hipersensibilitate, trebuie să încetați să mai utilizați Xefo și să contactați imediat medicul.

Medicamentele precum Xefo se pot asocia cu o creștere mică a riscului de atac de cord („infarct miocardic”) sau de accident vascular cerebral. Orice risc se mărește ca urmare a dozelor mari sau a tratamentului prelungit. Nu depășiți doza recomandată sau durata tratamentului.

Dacă aveți probleme cu inima, un accident vascular cerebral în antecedente sau credeți că ați putea avea riscuri în acest sens (de exemplu, dacă aveți tensiune arterială ridicată, diabet sau colesterol crescut, sau dacă sunteți fumător) trebuie să discutați despre tratamentul dumneavoastră cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

### **Utilizarea altor medicamente**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Xefo poate interfera cu alte medicamente.

O atenție deosebită trebuie acordată în cazul în care vi se administrează oricare din următoarele substanțe:

- Cimetidină
- Anticoagulante, precum heparină, fenoprocumon
- Corticosteroizi
- Metotrexat
- Litiu
- Agenți imunosupresivi, precum ciclosporină, tacrolimus
- Medicamente pentru inimă, precum digoxin, inhibitori ECA, blocante beta-adrenergice
- Diuretice
- Antibiotice chinolone
- Agenți antiplachetari
- Antiinflamatoare nesteroidiene, precum ibuprofen, acid acetilsalicilic
- Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei
- Sulfonilureice
- Inductori și inhibitori ai izoenzimelor CYP2C9

### **Utilizarea Xefo cu alimente și băuturi**

Comprimatele filmate de Xefo sunt destinate administrării orale și trebuie luate înainte de mese, cu o cantitate suficientă de lichid.

Ingerarea concomitentă de mâncare poate reduce absorbția medicamentului în organism.

### **Sarcina și alăptarea**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări, înainte de a lua orice medicament.

Xefo nu trebuie luat de către femeile aflate în primele șase luni de sarcină și de către cele care alăptează. Nu trebuie să luați Xefo în ultimele trei luni de sarcină.

Utilizarea Xefo poate afecta fertilitatea și nu este recomandată la femeile care încearcă să rămână gravide. Trebuie luată în considerare retragerea tratamentului Xefo la femeile care întâmpină dificultăți în a rămâne gravide sau care se investighează pentru infertilitate.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Xefo nu are influență, sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje.

### **Informații importante privind unele componente ale Xefo**

Comprimatele de Xefo 8 mg conțin lactoză monohidrat.

Dacă medicul v-a spus că aveți intoleranță la anumite zaharuri, contactați medicul înainte de a lua acest medicament.

### **3. CUM SĂ UTILIZAȚI XEFO**

Utilizați întotdeauna Xefo exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți: Doza uzuală este de 8-16 mg, împărțite în 2 sau 3 doze. Doza zilnică maximă recomandată este de 16 mg.

Comprimatele de Xefo trebuie înghițite cu un pahar de lichid. Comprimatele trebuie luate înainte de mese.

Xefo nu este recomandat copiilor și adolescenților sub 18 ani din cauza lipsei datelor.

#### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Xefo**

Vă rugăm să contactați medicul sau farmacistul în cazul în care vi s-a administrat mai mult Xefo decât vi s-a prescris.

În cazul unei supradoze, pot apărea următoarele simptome: Greață, vărsături, simptome cerebrale (amețeală, tulburări de vedere).

#### **Dacă uitați să utilizați Xefo**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare referitoare la utilizarea acestui produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Xefo poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Medicamentele precum Xefo se pot asocia cu o creștere mică a riscului de atac de cord („infarct miocardic”) sau de accident vascular cerebral.

Cele mai frecvente reacții adverse ale Xefo includ greață, dispepsie, indigestie, durere abdominală, vărsături și diaree.

**Frecvent** (la mai puțin de 1 din 10, dar la mai mult de 1 din 100 de pacienți tratați)

Cefalee ușoară și trecătoare, amețeală, greață, durere abdominală, dispepsie, diaree, vărsături.

**Mai puțin frecvent** (la mai puțin de 1 din 100, dar la mai mult de 1 din 1.000 de pacienți tratați)

Anorexie, insomnie, depresie, conjunctivită, vertij, tinitus, palpitații, tahicardie, înroșire a pielii, constipație, balonare, eructații, gură uscată, gastrită, ulcer gastric, durere în partea superioară a abdomenului, ulcer duodenal, ulcerări ale cavității bucale, creștere în testele funcției hepatice, SGPT (ALT) sau SGOT (AST), erupție, prurit, hiperhidroză, eritem, urticarie, alopecie, artralgie, artrită reumatoidă, osteoartrită, indispoziție, edem facial, modificări ale greutateii, edem, rinită.

**Rar** (la mai puțin de 1 din 1.000, dar la mai mult de 1 din 10.000 de pacienți tratați)

Faringită, anemie, trombocitopenie, leucopenie, hipersensibilitate, confuzie, nervozitate, agitație, somolență, parestezie, disgeuzie, tremor, migrenă, tulburări de vedere, hipertensiune, bufeuri, hemoragie, hematom, dispnee, tuse, melenă, hematemeză, stomatită, esofagită, reflux gastroesofagian, disfagie, stomatită aftoasă, glosită (limbă dureroasă sau umflată), funcție hepatică anormală, dermatită, durere osoasă, spasme

musculare, mialgie, nicturia, tulburări de micțiune, astenie, timp de sângerare prelungit, pupura, bronhospasm, creștere a azotului ureic din sânge și concentrațiilor de creatinină, ulcer peptic perforat.

**Foarte rar** (la mai puțin de 1 din 10.000 de pacienți tratați)

Afectare hepatocelulară, echimoze, edem și reacții pustuloase, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **5. CUM SE PĂSTREAZĂ XEFO**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați Xefo după data de expirare înscrisă pe cutie.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE**

### **Ce conține Xefo**

- Substanța activă este lornoxicam.
- Un comprimat filmat conține lornoxicam 8 mg.
- Celelalte componente sunt:  
Nucleu: Lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, povidonă, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu  
Film: Macrogol, dioxid de titan (E171), talc, hipromeloză

### **Cum arată Xefo și conținutul ambalajului**

Comprimatul filmat de Xefo 8 mg este un comprimat filmat de culoare alb-gălbuie, alungit, având întipărit „L08”.

Xefose distribuie în cutii de 10, 20, 30, 50, 100, 250 și 500 comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.**

[A se completa la nivel național]

## PROSPECTUL: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Xefo Rapid și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg comprimate filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Lornoxicam

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Xefo Rapid și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Xefo Rapid
3. Cum să utilizați Xefo Rapid
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xefo Rapid
6. Informații suplimentare

### **1. CE ESTE XEFO RAPID ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Xefo Rapid este un medicament antiinflamator nesteroidian și antireumatic din clasa derivaților de oxicam. Este destinat tratamentului pe termen scurt al durerii acute ușoare sau moderate

### **2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI XEFO RAPID**

**Nu utilizați Xefo Rapid**

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la Xefo sau la oricare dintre componentele comprimatelor filmate Xefo 8 mg.
- dacă suferiți de trombocitopenie
- dacă sunteți hipersensibil la alte antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv acid acetilsalicilic.
- dacă suferiți de insuficiență cardiacă gravă
- dacă suferiți de sângerare gastrointestinală, sângerare cerebro-vasculară sau alte tulburări de sângerare
- dacă aveți antecedente de sângerare sau perforare gastrointestinală legate de terapia anterioară cu antiinflamatoare nesteroidiene
- dacă suferiți de ulcer peptic activ recidivat
- dacă suferiți de insuficiență gravă a funcției hepatice
- dacă suferiți de insuficiență gravă a funcției renale
- dacă sunteți în ultimele trei luni de sarcină

**Aveți grijă deosebită când utilizați Xefo Rapid**

- dacă aveți insuficiență renală
- dacă aveți antecedente de hipertensiune și/sau insuficiență cardiacă, precum și retenție de fluide și edem
- dacă suferiți de colită ulceroasă sau boala Crohn
- dacă aveți antecedente de tendință la sângerare

Dacă suferiți de tulburări de coagulare a sângelui, insuficiență hepatică, dacă sunteți vârstnic sau veți fi tratat cu Xefo Rapid mai mult de 3 luni, medicul dvs. vă poate monitoriza prin analize de laborator efectuate frecvent.

Dacă urmează să fiți tratat cu heparină sau tacrolimus concomitent cu Xefo Rapid, vă rugăm să informați medicul în legătură cu medicația dvs. actuală.

Xefo Rapid nu trebuie utilizat concomitent cu alte antiinflamatoare nesteroidiene, precum acidul acetilsalicilic, ibuprofen și inhibitori de COX-2. Dacă aveți incertitudini, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice simptome abdominale neobișnuite, precum sângerare abdominală, reacții cutanate, precum erupție, leziuni ale mucoaselor sau alte semne de hipersensibilitate, trebuie să încetați să mai luați Xefo Rapid și să contactați imediat medicul.

Medicamentele precum Xefo se pot asocia cu o creștere mică a riscului de atac de cord („infarct miocardic”) sau de accident vascular cerebral. Orice risc se mărește ca urmare a dozelor mari sau a tratamentului prelungit. Nu depășiți doza recomandată sau durata tratamentului.

Dacă aveți probleme cu inima, un accident vascular cerebral în antecedente sau credeți că ați putea avea riscuri în acest sens (de exemplu, dacă aveți tensiune arterială ridicată, diabet sau colesterol crescut, sau dacă sunteți fumător) trebuie să discutați despre tratamentul dumneavoastră cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

### **Utilizarea altor medicamente**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Xefo Rapid poate interfera cu alte medicamente.

O atenție deosebită trebuie acordată în cazul în care vi se administrează oricare din următoarele substanțe:

- Cimetidină
- Anticoagulante, precum heparină, fenoprocumon
- Corticosteroizi
- Metotrexat
- Litiu
- Agenți imunosupresivi, precum ciclosporină, tacrolimus
- Medicamente pentru inimă, precum digoxin, inhibitori ECA, blocante beta-adrenergice
- Diuretice
- Antibiotice chinolone
- Agenți antiplachetari
- Antiinflamatoare nesteroidiene, precum ibuprofen, acid acetilsalicilic
- Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei
- Sulfonilureice
- Inductori și inhibitori ai izoenzimelor CYP2C9

### **Utilizarea Xefo Rapid cu alimente și băuturi**

Comprimatele filmate de Xefo Rapid sunt destinate administrării orale și trebuie luate înainte de mese, cu un pahar de lichid.

Ingerarea concomitentă de mâncare poate reduce absorbția medicamentului în organism.

### **Sarcina și alăptarea**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări, înainte de a lua orice medicament.

Xefo Rapid nu trebuie luat de către femeile aflate în primele șase luni de sarcină și de către cele care alăptează. Nu trebuie să luați Xefo în ultimele trei luni de sarcină.

Utilizarea Xefo poate afecta fertilitatea și nu este recomandată la femeile care încearcă să rămână gravide. Trebuie luată în considerare retragerea tratamentului Xefo la femeile care întâmpină dificultăți în a rămâne gravide sau care se investighează pentru infertilitate.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Xefo Rapid nu are influență, sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje.

### 3. CUM SĂ UTILIZAȚI XEFO RAPID

Luați întotdeauna Xefo Rapid exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți: Doza uzuală este de 8-16 mg, împărțită în doze de 8 mg de două ori pe zi. În prima zi de tratament se poate administra o doză inițială de 16 mg, urmată de 8 mg după 12 ore. După prima zi de tratament, doza zilnică maximă recomandată este de 16 mg.

Comprimatele de Xefo Rapid trebuie înghițite cu o cantitate suficientă de lichid. Comprimatele trebuie luate înainte de mese.

Xefo Rapid nu este recomandat copiilor și adolescenților sub 18 ani din cauza lipsei datelor.

#### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Xefo Rapid**

Vă rugăm să contactați medicul sau farmacistul în cazul în care ați luat mai mult Xefo Rapid decât vi s-a prescris.

În cazul unei supradoze, pot apărea următoarele simptome: Greață, vărsături, simptome cerebrale (amețeală, tulburări de vedere).

#### **Dacă uitați să utilizați Xefo Rapid**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare referitoare la utilizarea acestui produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### 4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Xefo Rapid poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicamentele precum Xefo se pot asocia cu o creștere mică a riscului de atac de cord („infarct miocardic”) sau de accident vascular cerebral.

Cele mai frecvente reacții adverse ale Xefo includ greață, dispepsie, indigestie, durere abdominală, vărsături și diaree.

**Frecvent** (la mai puțin de 1 din 10, dar la mai mult de 1 din 100 de pacienți tratați)

Cefalee ușoară și trecătoare, amețeală, greață, durere abdominală, dispepsie, diaree, vărsături.

**Mai puțin frecvent** (la mai puțin de 1 din 100, dar la mai mult de 1 din 1.000 de pacienți tratați)

Anorexie, insomnie, depresie, conjunctivită, vertij, tinitus, palpitații, tahicardie, înroșire a pielii, constipație, balonare, eructații, gură uscată, gastrită, ulcer gastric, durere în partea superioară a abdomenului, ulcer duodenal, ulceratii ale cavității bucale, creștere în testele funcției hepatice, SGPT (ALT) sau SGOT (AST), erupție, prurit, hiperhidroză, eritem, urticarie, alopecie, artralgie, artrită reumatoidă, osteoartrită, indispoziție, edem facial, modificări ale greutății, edem, rinită.

**Rar** (la mai puțin de 1 din 1.000, dar la mai mult de 1 din 10.000 de pacienți tratați)

Faringită, anemie, trombocitopenie, leucopenie, hipersensibilitate, confuzie, nervozitate, agitație, somolență, parestezie, disgeuzie, tremor, migrenă, tulburări de vedere, hipertensiune, bufeuri, hemoragie, hematom, dispnee, tuse, melenă, hematemeză, stomatită, esofagită, reflux gastroesofagian, disfagie, stomatită aftoasă, glosită (limbă dureroasă sau umflată), funcție hepatică anormală, dermatită, durere osoasă, spasme musculare, mialgie, nicturia, tulburări de micțiune, astenie, timp de sângerare prelungit, pupura, bronhospasm, creștere a azotului ureic din sânge și concentrațiilor de creatinină, ulcer peptic perforat.

**Foarte rar** (la mai puțin de 1 din 10.000 de pacienți tratați)

Afectare hepatocelulară, echimoze, edem și reacții pustuloase, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **5. CUM SE PĂSTREAZĂ XEFO RAPID**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu utilizați Xefo Rapid după data de expirare înscrisă pe cutie.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE**

### **Ce conține Xefo Rapid**

- Substanța activă este lornoxicam.
- Un comprimat filmat conține lornoxicam 8 mg.
- Celelalte componente sunt:  
Nucleu: Celuloză microcristalină, carbonat de sodiu hidrogenat, fosfat hidrogenat de calciu anhidric, hidroxiopropilceluloză cu substituție redusă, hidroxiopropilceluloză, stearat de calciu. Dioxid de titan (E171), talc, propilen glicol, hipromeloză.

### **Cum arată Xefo Rapid și conținutul ambalajului**

Comprimatul filmat de Xefo Rapid 8 mg este rotund și biconvex, de culoare alb-gălbuie.

Xefo Rapid se distribuie în cutii de 6, 10, 20, 30, 50, 100 și 250 comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul**

[A se completa la nivel național]

**Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.**

## PROSPECTUL: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Xefo și numele asociate (vezi Anexa I) 8 mg, pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Lornoxicam

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Xefo și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Xefo
3. Cum să utilizați Xefo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xefo
6. Informații suplimentare

### **1. CE ESTE XEFO ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

Xefo este un medicament antiinflamator nesteroidian și antireumatic din clasa derivaților de oxicam. Este destinat tratamentului durerii ușoare sau moderate acute atunci când administrarea orală este improprie.

### **2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI XEFO**

**Nu utilizați Xefo**

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la Xefo sau la oricare dintre ingredientele pulberii de Xefo și solventului pentru injectare
- dacă suferiți de trombocitopenie
- dacă sunteți hipersensibil la alte antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv acid acetilsalicilic.
- dacă suferiți de insuficiență cardiacă gravă
- dacă suferiți de sângerare gastrointestinală, sângerare cerebro-vasculară sau alte tulburări de sângerare
- dacă aveți antecedente de sângerare sau perforare gastrointestinală legate de terapia anterioară cu antiinflamatoare nesteroidiene
- dacă suferiți de ulcer peptic activ recidivat
- dacă suferiți de insuficiență gravă a funcției hepatice
- dacă suferiți de insuficiență gravă a funcției renale
- dacă sunteți în ultimele trei luni de sarcină

**Aveți grijă deosebită când utilizați Xefo**

- dacă aveți insuficiență renală
- dacă aveți antecedente de hipertensiune și/sau insuficiență cardiacă, precum și retenție de fluide și edem
- dacă suferiți de colită ulceroasă sau boala Crohn
- dacă aveți antecedente de tendință la sângerare

Dacă suferiți de tulburări de coagulare a sângelui, insuficiență hepatică, dacă sunteți vârstnic sau veți fi tratat cu Xefo mai mult de 3 luni, medicul dvs. vă poate monitoriza prin analize de laborator efectuate frecvent.

Dacă urmează să fiți tratat cu heparină sau tacrolimus concomitent cu Xefo, vă rugăm să informați medicul în legătură cu medicația dvs. actuală.

Xefo nu trebuie utilizat concomitent cu alte antiinflamatoare nesteroidiene, precum acidul acetilsalicilic, ibuprofen și inhibitori de COX-2. Dacă aveți incertitudini, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice simptome abdominale neobișnuite, precum sângerare abdominală, reacții cutanate, precum erupție, leziuni ale mucoaselor sau alte semne de hipersensibilitate, trebuie să încetați să mai utilizați Xefo și să contactați imediat medicul.

Medicamentele precum Xefo se pot asocia cu o creștere mică a riscului de atac de cord („infarct miocardic”) sau de accident vascular cerebral. Orice risc se mărește ca urmare a dozelor mari sau a tratamentului prelungit. Nu depășiți doza recomandată sau durata tratamentului.

Dacă aveți probleme cu inima, un accident vascular cerebral în antecedente sau credeți că ați putea avea riscuri în acest sens (de exemplu, dacă aveți tensiune arterială ridicată, diabet sau colesterol crescut, sau dacă sunteți fumător) trebuie să discutați despre tratamentul dumneavoastră cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

### **Utilizarea altor medicamente**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Xefo poate interfera cu alte medicamente.

O atenție deosebită trebuie acordată în cazul în care vi se administrează oricare din următoarele substanțe:

- Cimetidină
- Anticoagulante, precum heparină, fenoprocumon
- Corticosteroizi
- Metotrexat
- Litiu
- Agenți imunosupresivi, precum ciclosporină, tacrolimus
- Medicamente pentru inimă, precum digoxin, inhibitori ECA, blocante beta-adrenergice
- Diuretice
- Antibiotice chinolone
- Agenți antiplachetari
- Antiinflamatoare nesteroidiene, precum ibuprofen, acid acetilsalicilic
- Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei
- Sulfonilureice
- Inductori și inhibitori ai izoenzimelor CYP2C9

### **Sarcina și alăptarea**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări, înainte de a lua orice medicament.

Xefo nu trebuie luat de către femeile aflate în primele șase luni de sarcină și de către cele care alăptează. Nu trebuie să luați Xefo în ultimele trei luni de sarcină.

Utilizarea Xefo poate afecta fertilitatea și nu este recomandată la femeile care încearcă să rămână gravide. Trebuie luată în considerare retragerea tratamentului Xefo la femeile care întâmpină dificultăți în a rămâne gravide sau care se investighează pentru infertilitate.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Xefo nu are influență, sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje.

## **3. CUM SĂ UTILIZAȚI XEFO**

Utilizați întotdeauna Xefo exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți: Doza recomandată este de 8 mg i.v. sau i.m. Doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 16 mg. Unii pacienți ar putea necesita administrarea altor 8 mg în prima zi de tratament. Xefo 8 mg pulbere pentru soluție injectabilă trebuie dizolvat în cei 2 ml de solvent însoțitor pentru soluție injectabilă, chiar înainte de utilizare.

Xefo 4 mg/ml soluție injectabilă este destinat injectării intramusculare (i.m.) sau intravenoase (i.v.). Soluția trebuie administrată lent pe durata a cel puțin 15 secunde în cazul injectării i.v. și a cel puțin 5 secunde în cazul injectării i.m.

Cu excepția compatibilității dovedite, Xefo 4 mg/ml soluție injectabilă trebuie întotdeauna administrat separat.

#### **Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Xefo**

Vă rugăm să contactați medicul sau farmacistul în cazul în care vi s-a administrat mai mult Xefo decât vi s-a prescris.

În cazul unei supradoze, pot apărea următoarele simptome: Greață, vărsături, simptome cerebrale (amețeală, tulburări de vedere).

#### **Dacă uitați să utilizați Xefo**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare referitoare la utilizarea acestui produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Xefo poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicamentele precum Xefo se pot asocia cu o creștere mică a riscului de atac de cord („infarct miocardic”) sau de accident vascular cerebral.

Cele mai frecvente reacții adverse ale Xefo includ greață, dispepsie, indigestie, durere abdominală, vărsături și diaree.

**Frecvent** (la mai puțin de 1 din 10, dar la mai mult de 1 din 100 de pacienți tratați)

Cefalee ușoară și trecătoare, amețeală, greață, durere abdominală, dispepsie, diaree, vărsături.

**Mai puțin frecvent** (la mai puțin de 1 din 100, dar la mai mult de 1 din 1.000 de pacienți tratați)

Anorexie, insomnie, depresie, conjunctivită, vertij, tinitus, palpitații, tahicardie, înroșire a pielii, constipație, balonare, eructații, gură uscată, gastrită, ulcer gastric, durere în partea superioară a abdomenului, ulcer duodenal, ulceratii ale cavității bucale, creștere în testele funcției hepatice, SGPT (ALT) sau SGOT (AST), erupție, prurit, hiperhidroză, eritem, urticarie, alopecie, artralgie, artrită reumatoidă, osteoartrită, indispoziție, edem facial, modificări ale greutateii, edem, rinită.

**Rar** (la mai puțin de 1 din 1.000, dar la mai mult de 1 din 10.000 de pacienți tratați)

Faringită, anemie, trombocitopenie, leucopenie, hipersensibilitate, confuzie, nervozitate, agitație, somolență, parestezie, disgeuzie, tremor, migrenă, tulburări de vedere, hipertensiune, bufeuri, hemoragie, hematom, dispnee, tuse, melenă, hematemeză, stomatită, esofagită, reflux gastroesofagian, disfagie, stomatită aftoasă, glosită (limbă dureroasă sau umflată), funcție hepatică anormală, dermatită, durere osoasă, spasme musculare, mialgie, nicturia, tulburări de micțiune, astenie, timp de sângerare prelungit, pupura, bronhospasm, creștere a azotului ureic din sânge și concentrațiilor de creatinină, ulcer peptic perforat.

**Foarte rar** (la mai puțin de 1 din 10.000 de pacienți tratați)

Afectare hepatocelulară, echimoze, edem și reacții pustuloase, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 5. CUM SE PĂSTREAZĂ XEFO

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Păstrați flaconul în ambalajul original.

Perioada de valabilitate după reconstituire: 24 ore la 21°C ( $\pm$  2°C)

Dacă se observă semne vizibile de deteriorare a produsului, acesta trebuie eliminat conform cerințelor locale.

În stare utilizabilă, s-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică pentru o perioadă de 24 ore la 21°C ( $\pm$  2°C). Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă soluția nu este utilizată imediat, perioadele și condițiile de depozitare în stare utilizabilă, înainte de utilizarea efectivă, intră în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi între 2 și 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluția a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Nu utilizați Xefo după data de expirare înscrisă pe cutie.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține Xefo 4 mg/ml soluție injectabilă

Flaconul:

- Substanța activă este lornoxicam.
- Un flacon cu pulbere conține lornoxicam 8 mg
- Soluția reconstituită: un ml conține 4 mg lornoxicam
- Celelalte componente sunt manitol, trometamol, edetat disodic.

Fiola:

- Solventul conține apă pentru injectare.

### Cum arată Xefo și conținutul ambalajului

Pulberea este o substanță galbenă, solidă, iar solventul este un lichid incolor și limpede.

După reconstituire, soluția injectabilă este un lichid galben și limpede.

Xefo este distribuit ca set conținând 1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă și 1 fiolă de solvent pentru soluție injectabilă.

Dimensiunile ambalajelor sunt de 1, 5, 6 și 10 seturi. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

[A se completa la nivel național]

---

*Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical*

Xefo 8 mg, pulbere și solvent pentru soluție injectabilă:

- Substanța activă este lornoxicam.  
Un flacon cu pulbere conține 8 mg lornoxicam.  
Soluția reconstituită: Un ml conține 4 mg lornoxicam
- Celelalte ingrediente sunt manitol, trometamol, edetat disodic.  
Solvent:  
O fiolă conține 2 ml apă pentru injectare.

**Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea**

Xefo 4 mg/ml soluție pentru injectare este preparat prin dizolvarea pulberii din flacon în cei 2 ml de solvent din fiolă, chiar înainte de utilizare.

Aspectul soluției după reconstituire este un lichid galben și limpede.

După prepararea soluției, schimbați acul.

Pentru injectare i.m., utilizați un ac suficient de lung pentru o injectare intramusculară profundă.

**Compatibilități**

Xefo 4 mg/ml soluție injectabilă este compatibil cu:

soluție Ringer

soluție 0,9% clorură de sodiu

soluții 5% dextroză (glucoză)